

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL Y EL COVID-19.

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA.

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

Francisco José Pérez Martín

Tutores:

Dr. Joaquín Ernesto Hinojosa del Val

Dra. Natalia García Gimeno

Valencia a 11 de mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, gracias a la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir por la gran formación que hemos recibido durante estos 6 años, no solo didáctica y científicamente, sino también a nivel profesional y humano, requisitos tan importantes como necesarios en la práctica de la Medicina.

Gracias en especial a todo el equipo de preparación por la instrucción que nos han aportado a lo largo de la realización de nuestro trabajo fin de grado y en especial al Dr. Joaquín Ernesto Hinojosa del Val por guiarme y ayudarme en todo momento a su realización. Son un claro ejemplo de profesionalidad y dedicación.

Agradezco a toda la gente que me ha acompañado en este camino. Gracias a ellos, los malos momentos pasados no fueron tan malos y, todo lo vivido ha sido más ameno, más intenso y más especial. Al final el trabajo ha merecido la pena gracias a vosotros.

Por último, gracias a mi familia. Gracias a mi hermano por acompañarme en cada paso que he ido dando en esta vida. Gracias a mis tíos y mis abuelos por todo el apoyo brindado. Y, por supuesto, gracias a mis padres, quienes han estado en todo momento a mi lado para ayudarme sin importar nada. Gracias por enseñarme el valor de la familia, por saber valorar lo que es importante y por todos los valores inculcados. Por estar en lo bueno y en lo malo, y por su cariño desmedido. Sin vosotros no estaría donde estoy. Sin vosotros no sería lo que soy. Gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	14
1.1.1. COLITIS ULCEROSA	15
1.1.2. ENFERMEDAD DE CROHN	15
1.1.3. COLITIS INDETERMINADA.....	17
1.1.4. DIAGNÓSTICO	17
1.1.5. TRATAMIENTO.....	17
1.2. CORONAVIRUS.....	19
1.2.1. SARS-COV-2.....	20
1.2.2. PATOGÉNESIS PULMONAR.....	20
1.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	21
1.2.4. CARACTERÍSTICAS GASTROINTESTINALES.....	22
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	26
2.1. HIPÓTESIS.....	26
2.2. OBJETIVOS.....	26
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
3.1. DISEÑO.....	27

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	27
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	30
3.4. ANÁLISIS DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS.....	31
3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1. ¿ES MAYOR LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2 EN LOS PACIENTES CON EII QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL?.....	33
4.2. ¿CÓMO INFLUYE EL VIRUS SOBRE EL CURSO DE LA EII?.....	35
4.2.1. ¿Hay más brotes de la actividad de la EII?.....	35
4.2.2. ¿Son más graves los brotes de los pacientes con COVID-19?.....	35
4.3. INFLUENCIA DE LAS DIFERENTES OPCIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO DISPONIBLES PARA LA EII SOBRE EL RIESGO DE DESARROLLO DEL COVID-19 O SOBRE EL CURSO EVOLUTIVO.....	37
4.3.1. Corticoides.....	37
4.3.2. Inmunomoduladores.....	37
4.3.3. Biológicos.....	38
4.3.3.1. Anti- TNF.....	38
4.3.3.2. Vedolizumab/Ustekinumab.....	38
4.3.4. Pequeñas moléculas: Tofacitinib.....	40
4.3.5. Aminosalicilatos.....	41
4.4. TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN.....	42
4.4.1. Biológicos + Inmunomoduladores.....	42

4.4.2. Corticoides + Inmunomoduladores.....	42
4.4.3. Terapia dual.....	42
4.5. ¿CÓMO INFLUYE LA EII SOBRE EL CUROS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS?.....	43
4.5.1. Mortalidad.....	43
4.5.2. Ingresos hospitalarios/Ingresos UCI.....	45
4.5.3. Comorbilidades.....	46
4.6. ACTITUD EN PACIENTES CON EII CON Y SIN INFECCIÓN POR SARS-COV-2.....	47
4.6.1. Tratamiento en la inducción de la remisión.....	47
4.6.2. Tratamiento de rescate.....	48
4.6.3. Tratamiento de mantenimiento.....	50
5. DISCUSIÓN.....	52
6. CONCLUSIONES.....	57
7. BIBLIOGRAFÍA.....	58
ANEXO I- Póster.....	66

ABREVIATURAS

EICI: Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

CU: Colitis ulcerosa.

EC: Enfermedad de Crohn.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

CI: Colitis inclasificable.

EIC: Enfermedad inflamatoria crónica.

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave.

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina-2.

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular.

ACV: Accidente cerebrovascular.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI) comprenden la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EV). Disponemos de una amplia gama de fármacos que facilitan el control de la actividad de la EII y que modulan la respuesta inmune. El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que produce un síndrome respiratorio agudo grave (SARS), causante de la mayoría de muertes acontecidas durante la actual pandemia.

Hasta un 10-15% de pacientes tienen diarrea, dolor abdominal y náuseas como manifestación clínica del COVID-19.

La prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EII es similar a la de la población general con un curso evolutivo menos agresivo incluso en el subgrupo de pacientes con tratamiento inmunomodulador.

En este caso la revisión de diferentes publicaciones producidas durante el año 2020 y primer trimestre del 2021 permitirá verificar esta hipótesis.

Objetivo: Analizar si la incidencia del COVID-19 en personas que padecen EII es mayor o menor a la de la población general, prestando atención al tratamiento inmunosupresor utilizado.

Material y método: Se ha realizado una revisión bibliográfica, llevada a cabo desde diciembre de 2019 a enero de 2021 que sintetiza de forma crítica y sistemática la información de diversos estudios acerca la relación entre el SARS-CoV-2 y el tracto gastrointestinal centrado en los pacientes con EII.

Hemos centrado la búsqueda con Pubmed / Medline, NICE y Medes incluyendo artículos publicados en el último año sobre la relación entre el SARS-CoV-2 y la EII con especial atención a los que analizaban la repercusión de la infección por el virus sobre el curso de la EII y los diferentes tratamientos médicos utilizados en los pacientes con EII sobre la gravedad de la infección y su curso evolutivo. Al final hemos obtenido 13 publicaciones válidas para el análisis (2 narrativas, 4 metaanálisis y 7 revisiones sistemáticas).

Resultados: La prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 no tiende a ser mayor en los pacientes con EII que en la población general. El curso de la EII no se ve afectado por la infección por COVID-19. La edad avanzada y las comorbilidades asociadas, fundamentalmente cardiovasculares, son factores de riesgo asociados a un curso evolutivo más grave del COVID-19. Los corticoides, las tiopurinas en monoterapia y combinación, y el tofacitinib se asocian a un posible curso evolutivo del COVID-19 más grave. El tratamiento en monoterapia con anti-TNF es la opción terapéutica de primera línea para los pacientes con EII y COVID-19. Se confirma que el tratamiento con otras moléculas como el ustekinumab y el vedolizumab son opciones seguras en el contexto de COVID-19.

Conclusiones:

1. Los pacientes con EII no tienen más posibilidades de contraer la infección por SARS-CoV-2 que la población general. La infección no modifica el curso evolutivo de la EII y la EII no cambia el curso evolutivo del COVID-19
2. La terapia con corticoides y tiopurinas (monoterapia o en combinación con anti-TNF) se asocia con un curso evolutivo más grave de COVID-19.
3. El tratamiento con anti-TNF en monoterapia, con ustekinumab y vedolizumab es seguro en los pacientes con EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de crohn, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: The chronic bowel diseases (CBD) comprise ulcerous colitis (UC) and Crohn's disease (CD). We are provided of a wide spectrum of drugs that easy us to control the activity of the CBD and modulate the immune response of the organism.

SARS-CoV-2 is a betacoronavirus that cause severe acute respiratory syndrome (SARS), cause of the majority of the deaths during the current pandemic.

Up to 10-15% of patients with COVID-19 have diarrhea, abdominal pain and nauseas as clinical manifestations.

The prevalence of SARS CoV-2 infection in patients with IBD is similar to the general population, with a less aggressive evolutionary course even in the subgroup of patients with immunomodulatory treatment.

In this case, the review of different publications created during 2020 and the first quarter of 2021 will allow to verify this hypothesis.

Objective: To analyze whether the incidence of COVID-19 in people suffering from IBD is higher or lower than that of the general population, paying attention to the immunosuppressive treatment used.

Material y method: Material and method: A bibliographic review has been carried out, from December 2019 to January 2021 that critically and systematically synthesizes the information from different studies about the relationship between SARS-CoV-2 and the gastrointestinal tract focused on patients with IBD.

We have focused the search with Pubmed / Medline, NICE and Medes including articles published in the last year on the relationship between SARS-CoV-2 and IBD with special attention to those that analyzed the impact of the virus infection on the course of IBD and the different medical treatments used in patients with IBD on the severity of the infection and its evolutionary course. In the end, we have obtained 13 valid publications for the analysis (2 narratives, 4 meta-analyzes and 7 systematic reviews).

Results: The prevalence of SARS-CoV-2 infection does not tend to be higher in patients with IBD than in the general population. The course of IBD is not affected by COVID-19 infection.

Advanced age and associated comorbidities, mainly cardiovascular comorbidities, are risk factors associated with a more severe evolutionary course of COVID-19.

Corticosteroids, thiopurines in monotherapy and combination, and tofacitinib are associated with a possible more severe course of COVID-19. Anti-TNF monotherapy is the first-line therapeutic option for patients with IBD and COVID-19. Treatment with other molecules such as ustekinumab and vedolizumab are confirmed to be safe options in the context of COVID-19.

Conclusions:

1. IBD patients are not more likely to contract SARS-CoV-2 infection than the general population. Infection does not change the course of IBD and IBD does not change the course of COVID-19.
2. Corticosteroid and thiopurine therapy (anti-TNF monotherapy or combination) is associated with a more severe course of COVID-19.
3. Treatment with anti-TNF monotherapy, with ustekinumab and vedolizumab is safe in patients with IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, SARS-CoV-2, COVID-19.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de trastornos de causa desconocida, asociados a una respuesta inmune desmesurada que produce lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino. Son de curso crónico, no tienen tendencia a la curación y se caracterizan por presentar una evolución difícil de predecir¹, en la que alternan periodos de mayor y menor intensidad sintomática. Cuando hablamos de la enfermedad

inflamatoria crónica intestinal (EICI), nos referimos por lo general a la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis inclasificable (CI).

1.1.1. Colitis Ulcerosa

La colitis ulcerosa (CU) es una EII que afecta a la mucosa del colon. Inicialmente comienza por el recto, avanzando de forma proximal hasta el ciego, con extensión variable. Cursa a brotes inflamatorios durante los cuales el paciente presenta la sintomatología típica (diarrea, rectorragia y dolor abdominal)², pudiendo estar acompañada de síntomas sistémicos (en función de la extensión y la gravedad) y/o manifestaciones extraintestinales. Entre brotes, tendremos periodos de inactividad o remisión durante los cuales los pacientes se hallan asintomáticos.

No hay signos o síntomas patognomónicos de la CU, por lo que el diagnóstico definitivo se concluye mediante el compendio de hallazgos clínicos, biológicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos que son sugestivos de esta entidad. Por otra parte, los enfermos con CU tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de colon por la inflamación crónica establecida a nivel local.

1.1.2. Enfermedad de Crohn

La Enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con manifestaciones intermitentes a lo largo de toda la extensión del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. A nivel intestinal, produce síntomas tales como dolor abdominal, diarrea, incontinencia fecal, rectorragia y tenesmo³. Debido a la inflamación recurrente y cronificada, pueden desarrollarse obstrucciones intestinales. Además, a nivel sistémico, se podría producir fiebre, pérdida de peso, anemia y astenia.

Es frecuente encontrar, además de los hallazgos anteriores, una serie de manifestaciones extraintestinales. Estas pueden ser; bien inmunomediadas, entre las que encontramos artropatías inflamatorias, periféricas o axiales, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, epiescleritis, o cirrosis biliar primaria, o bien secundarias a la EC como colelitiasis, litiasis renal, anemia o tromboembolismo, entre otras. El riesgo de desarrollar cáncer de intestino delgado y de colon está aumentado en los pacientes con EC.

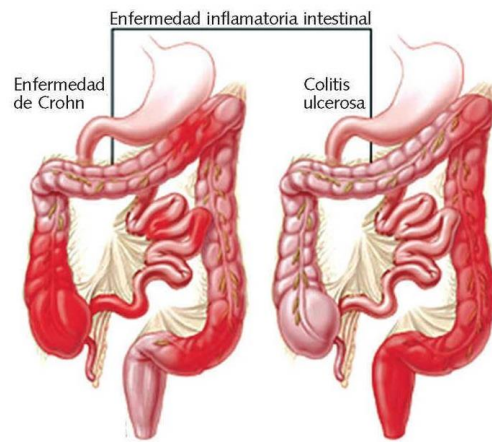


Figura 1. Diferencias en la afectación de la CU y la EC.

	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
DIFERENCIAS CLÍNICAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Predominan los síntomas sistémicos: malestar, adelgazamiento, fiebre. ● Diarrea de volumen mayor. ● Dolor abdominal, a veces masa. ● Enfermedad perianal. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Predomina la rectorragia. ● Deposiciones pequeñas y numerosas. ● Tenesmo. ● Síntomas generales solo en casos graves. ● Retortijones.
DIFERENCIAS ENDOSCÓPICAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Recto casi siempre afectado. ● Afectación casi siempre continua. ● Superficie mucosa granujienta. ● Pseudopólipos en formas crónicas. ● Úlceras sólo en casos graves. ● Rara afectación ileal (ileítis por reflujo). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Recto frecuentemente afectado. ● Mucosa sana interpuesta entre lesiones. ● Aftas. ● Úlceras. ● Estenosis frecuente. ● Frecuente afectación ileal.
DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> ● Afectación difusa. ● Limitada a mucosa. ● Abscesos crípticos. ● Depleción de mucina y de caliciformes. ● Distorsión de la arquitectura. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Afectación parcheada. ● La afectación se extiende más allá de la mucosa. ● Agregados linfoides. ● Granulomas (40%) ● Fibrosis. ● Metaplasia pilórica. ● Neutrofilia de lámina propia. ● Hipertrofia de plexos nerviosos.

Tabla 1. Diferencias entre la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn (modificado de cita 1).

1.1.3. Colitis indeterminada

Hasta en un 10% de los casos, la EICI cólica presenta características, clínicas, radiológicas, endoscópicas y anatomopatológicas que hacen imposible el diagnóstico diferencial entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn⁴. Cuando el diagnóstico definitivo no ha podido establecerse tras una adecuada historia clínica, estudios radiológicos, hallazgos endoscópicos e histológicos desde las biopsias obtenidas, hablamos de colitis inclasificable o no clasificada. Si el paciente ha sido operado y los cambios histológicos de una pieza de resección no pueden discriminar si se trata de una u otra entidad por aparecer características de ambas, estamos ante una colitis indeterminada. En general, en el estudio de la colitis inclasificable son de utilidad la endoscopia alta y la cápsula endoscópica, ya que el hallazgo de afectación alta indica que se trata de una EC. La colitis no clasificada seguirá las mismas normas y pautas de tratamiento que la colitis ulcerosa.

1.1.4. Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico de la enfermedad deberemos basarnos en los criterios de Lennard-Jones⁴ que combinan tanto hallazgos clínicos y analíticos como hallazgos de pruebas complementarias como endoscopia, anatomía patológica y pruebas de imagen (radiología). De esta manera, la gravedad de la enfermedad viene definida principalmente por los síntomas del paciente. A su vez, la actividad inflamatoria será reflejada mediante la endoscopia, las técnicas de imagen (ecografía abdominal, enteroresonancia, TC abdominal, resonancia de pelvis menor), así como marcadores biológicos de actividad (PCR y calprotectina).

1.1.5. Tratamiento

Hasta la fecha no se ha descubierto ningún tratamiento que sea curativo para la EII. No obstante, disponemos de una amplia gama de fármacos que hacen que la enfermedad avance de manera más tenue, mejorando la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

La terapéutica de la EII es muy compleja y variable en función del tipo de paciente, por ello siempre debemos mantener un enfoque individualizado. Los síntomas de cada uno y los resultados de las pruebas realizadas serán los que guiarán nuestra pauta a seguir.

Nuestro objetivo irá siempre encaminado a minimizar los síntomas del paciente, alargar al máximo los periodos de remisión e intentar conseguir la cicatrización de las lesiones que causan esta inflamación generalizada a nivel del tubo digestivo, consiguiendo de esta forma la mejoría de la calidad de vida del paciente⁵. La finalidad va a ser diferente en función del momento de la enfermedad en el que nos encontremos; durante un brote (control de la clínica) o en remisión (mantenimiento de la inactividad y evasión de la reaparición de la sintomatología).

El tratamiento empleado los describiremos en detalle a lo largo de nuestra revisión, pero a continuación realizaremos una breve descripción general de los fármacos más comunes⁶.

- Aminosalicilatos (sulfasalzina, mesalazina): Fármacos antiinflamatorios con acción local sobre el colon. Son muy seguros ya que no inmunosuprimen a los pacientes. Su administración puede ser vía oral o rectal (supositorio, espuma o enema). Los usamos durante brotes de intensidad leve-moderada en la CU. No han resultado ser eficaces en EC (salvo casos muy leves limitados a colon).
- Probióticos⁶: Microorganismos vivos que, administrados en las cantidades adecuadas, causan un beneficio al paciente. No son patogénicos. Son capaces de regular la respuesta inmune en el tubo digestivo, induciendo a la proliferación y activación de los linfocitos T reguladores, disminuyendo de esta forma la inflamación.
- Corticoides (budesonida, prednisona, deflazacort): Poseen efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Limitamos su uso a los brotes de actividad moderados y graves de la enfermedad, debido a la gran cantidad de efectos secundarios cuando se usan durante periodos largos.
- Inmunosupresores⁷: Estos fármacos modulan la respuesta exagerada del sistema inmunitario y por consiguiente disminuyen la inflamación. Los usamos en pacientes que no responden a corticoides o tienen dependencia a ellos.

- Terapia biológica⁷: disponemos actualmente de varios agentes biológicos con mecanismos de acción diferentes lo que ha cambiado de forma clara el manejo terapéutico de la EII. La indicación de todos ellos es para el tratamiento de la EC y CU activa que no responde al tratamiento médico convencional (corticoides y/o inmunomoduladores), aunque en casos de gravedad de la enfermedad podemos usarlos como tratamientos de primera línea. Los fármacos biológicos disponibles actualmente son los anticuerpos anti-TNF α (infliximab y adalimumab), las anti-integrinas $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) y las anti-interleukinas IL12/23 (ustekinumab).
- Pequeñas moléculas orales⁸: fármacos que actúan inhibiendo las Janus-quinasas a nivel celular y alterando los procesos de transcripción celular. Administradas por vía oral son eficaces tanto para el tratamiento de la EC como de la CU. Actualmente tenemos aprobada para el tratamiento de la CU el tofacitinib.
- Cirugía: Indicada tras el fracaso del TTO médico. Normalmente se realiza por laparoscopia de forma mínimamente invasiva (con rápida recuperación y menor riesgo de complicaciones).

1.2 Coronavirus

En la taxonomía de los virus, los coronavirus se corresponden con la subfamilia *Orthocoronavirinae*, incluida dentro de la familia *Coronaviridae*. Esta subfamilia se compone de cuatro géneros, según su estructura genética: Alfa, Beta, Gamma y Deltacoronavirus. El actual SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género Betacoronavirus.

Los coronavirus (CoVs) ⁹ forman una gran familia que provoca distintas enfermedades respiratorias y gastrointestinales en diferentes especies de mamíferos. Existen CoVs que causan desde un simple resfriado común, hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) que apareció por primera vez en noviembre de 2002 en la provincia de Cantón (China) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) que fue identificado por primera vez en el año 2012 en Arabia Saudita. Hasta el momento, solo se habían descubierto seis CoVs relacionados con enfermedades en humanos. El coronavirus de Wuhan (SARS-CoV-2) sería el séptimo.

1.2.1 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 del linaje B del betacoronavirus, es un virus de ARN de 29,9 kb monocatenario, de sentido positivo y envuelto¹⁰⁻¹¹. El genoma está hecho de un ARN monopartito lineal, monocatenario, con una estructura de tapa en su extremo 5' y una cola poli-A en el extremo 3'¹².

Además, todos los coronavirus poseen genes específicos (gen de la replicasa viral) en un número variable¹³, marco de lectura abierto (ORF) bajo regiones que codifican proteínas esenciales para la replicación viral, nucleocápside, y picos de formación incluyendo espiga (S) de la glicoproteína (necesaria para la interacción con los receptores de las células durante la entrada viral), proteína de envoltura pequeña (E), proteína de matriz (M) y proteína de nucleocápside (N).

De forma similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 usa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina2 (ACE2) para causar infección en humanos¹⁴. Cabe destacar que la alta afinidad del virus por el receptor ACE2 podría deberse a la selección natural más que a la manipulación deliberada¹⁵.

1.2.2 Patogénesis pulmonar

Los CoVs producen inflamación en el tejido pulmonar. Al examen histológico de biopsias tomadas en pacientes que padecían infección por COVID-19 se descubre daño alveolar difuso, neumocitos descamados, formación de membranas hialinas y exudados fribromixoides que sugieren que nos encontramos ante un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)¹⁶. Autopsias recientes demuestran que los pulmones se encuentran llenos de una gelatina líquida transparente, similar a los pulmones tras un ahogamiento húmedo. Aún no se ha reconocido la naturaleza de dicha jalea cristalina, pero existe una conexión clara con el SDRA¹⁷, el cual potencia la muerte.

En un pulmón sano, el receptor ACE2 se expresa en el 83% de las células alveolares tipo II, al igual que en las de tipo I. A su vez, los hombres poseen un nivel mayor de receptor de ACE2

en sus células alveolares que las mujeres. Por otra parte, en asiáticos, la expresión de este receptor es aún más alto que el de las poblaciones blancas y afroamericanas, lo que explica el alto riesgo de contracción de la enfermedad que esta población posee.

La unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 provoca una sobreexpresión de éste, lo que produce daños en las células alveolares y, al mismo tiempo, desencadena un conjunto de reacciones sistémicas que podrían llegar a causar la muerte. Los mecanismos pulmonares se ven comprometidos por broncoconstricción, congestión de las vías respiratorias, aumento de las secreciones y disminución del aclaramiento mucociliar¹⁸.



Figura 2. Neumonía del lóbulo medio derecho causada por SARS-CoV-2.

1.2.3 Manifestaciones clínicas

Los investigadores concluyen en que el coronavirus suele presentarse como un resfriado común, a pesar de que la definición actual de COVID-19 haga hincapié, sobre todo, en el tracto respiratorio inferior¹⁹.

Un metaanálisis sobre SARS-CoV-2 formado por ocho estudios y 5732 pacientes, encontró que la incidencia de fiebre fue del 90,9%, tos del 70,8%, fatiga del 41%, SDRA del 14,8%, TC pulmonar anormal del 95,6% y la tasa de mortalidad fue del 6,4%²⁰.

No obstante, también se deben tener en cuenta otros síntomas como dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, disnea severa, dificultad respiratoria, taquipnea, hipoxemia por debajo del 90% SpO₂, pudiendo reflejarse en forma de cianosis²¹⁻²².

Curiosamente, la conjuntivitis viral y el exantema en la piel o la decoloración de los dedos de manos o pies deben considerarse como una posible manifestación temprana de COVID19²³⁻²⁴. Además, se ha informado que las lesiones similares a los sabañones en el dedo del pie son un signo de COVID19, especialmente en pacientes jóvenes con una infección leve que desaparece por sí sola²⁵.

La pérdida del sentido del olfato y el trastorno del gusto (anosmia y dispepsia) según la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología ha estado presente en algunos pacientes que dieron positivo a COVID-19. En algunos de ellos, la pérdida del sentido del olfato podría haber llegado a ser el único signo²⁶.

Como hemos tratado anteriormente, los síntomas de COVID-19, van variando desde más leves a más graves y, eventualmente, pueden conducir a la muerte. Aunque el daño alveolar difuso y la insuficiencia respiratoria aguda fueron las características principales de COVID19²⁷, los casos graves han demostrado complicaciones a distintos niveles a parte del sistema respiratorio. Observamos complicaciones hepáticas, gastrointestinales y neurológicas que también conducirían a la muerte.

1.2.4 Características gastrointestinales

El SARS-CoV-19 posee también orientación hacia el tracto gastrointestinal, algo demostrado por gran cantidad de estudios, en los que fue verificado mediante la toma de biopsias y las muestras de heces con detección viral incluso en pacientes que ya habían sido dados de alta. Esto podría explicar los síntomas gastrointestinales que algunos de los pacientes sufren e incluso la recurrencia y transmisión del virus²⁸.

En el primer caso confirmado de COVID19 en Estados Unidos había una historia de 2 días de náuseas y vómitos previos al ingreso, seguidos de diarrea durante la hospitalización. Se

detectaron los ácidos nucleicos propios del virus en las deposiciones blandas que, junto con las muestras respiratorias (pulmonares y en saliva)²⁹, fueron positivas para SARS-CoV-2³⁰.

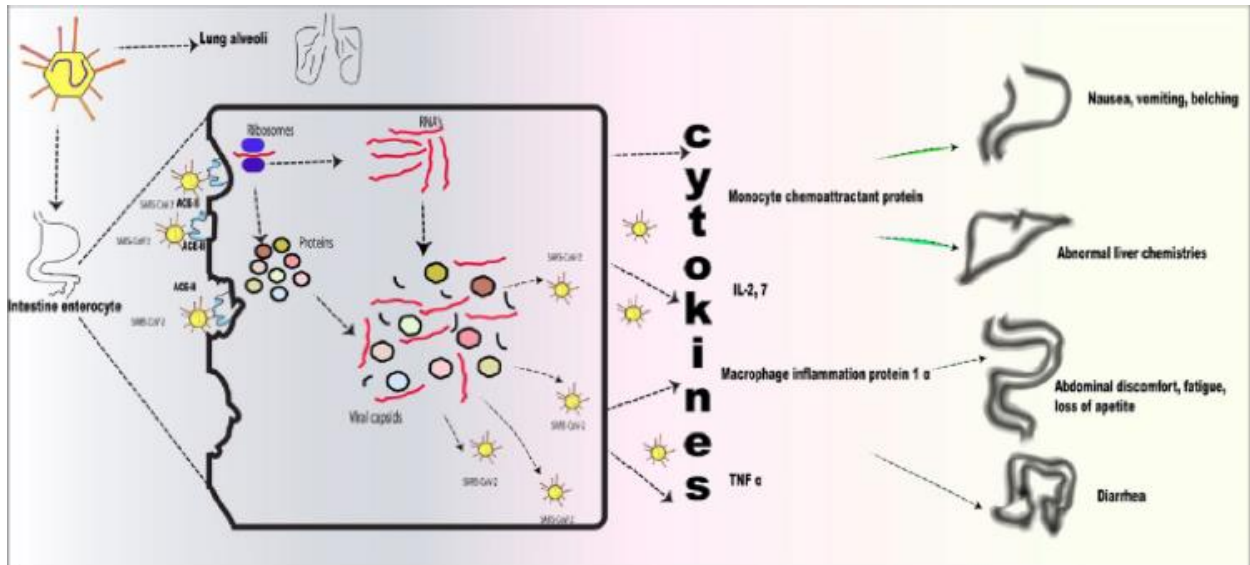


Figura 3. Efectos del COVID-19 sobre los enterocitos.

El SARS CoV-2 utiliza la enzima convertidora de la angiotensina-2 como receptor para el acceso a las células en nuestro organismo. Lo hace a través de una proteína de membrana que posee, llamada proteína S, que reconoce a la ACE2 como su receptor para ingresar a las células. La ACE2 es una proteína de membrana que se encuentra expresada en las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos³¹.

El sistema respiratorio y digestivo cuenta con una gran cantidad de receptores para el microorganismo, lo que daría explicación a que las principales manifestaciones y lugares de colonización sean el tracto digestivo y las vías respiratorias.

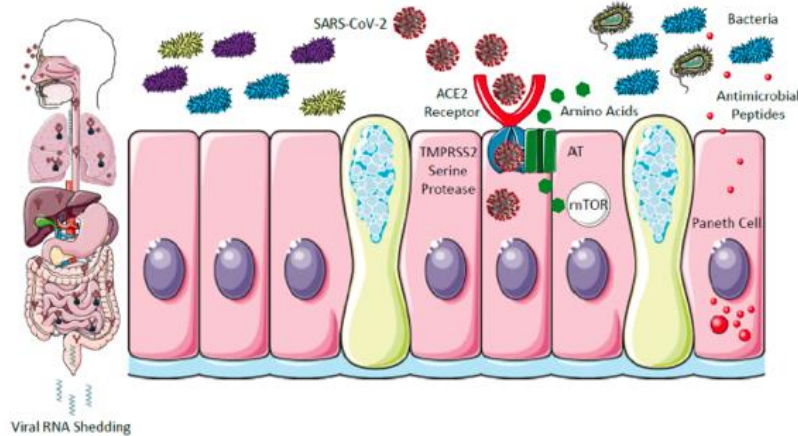


Figura 4. Entrada del SARS-CoV-2 a las células epiteliales mediante la ACE2.

Existen evidencias basadas en las características del ACE2, que demuestran que esta enzima está sobre expresada en el intestino inflamado de los pacientes con EII³² (más en EC), siendo una vía de entrada para el virus en el cuerpo.

El ACE2 tiene dos formas funcionales:

- Una con un dominio extracelular y estructural transmembrana que es la forma de presentación mayor de la enzima.
- La forma soluble que circula libre en pequeñas cantidades y compite por el receptor de membrana de ACE2 con el coronavirus.

Lo importante sobre esto, es que la forma soluble está regulada al alta en la sangre periférica de los pacientes con EII, por ello, se sugiere que esta isoforma, contribuye a limitar la infección del coronavirus en este tipo de pacientes.

Las manifestaciones intestinales, podrían aparecer en la fase precoz de la enfermedad, incluso precediendo a la clínica respiratoria. Por ello la sospecha diagnóstica, sobre todo cuando hablamos de un paciente que ha estado en contacto reciente con un COVID-19, va a ser fundamental para un diagnóstico y manejo precoces³³.

La diarrea ha sido uno de los síntomas gastrointestinales más comunes y es considerado la principal evidencia a nivel digestivo de la enfermedad. Cuarenta estudios han informado sobre

las náuseas y los vómitos con una prevalencia del 5.2%. Mientras que sólo cuatro estudios informaron de dolor abdominal, con una prevalencia del 3.5%.

Cuando comparamos la prevalencia de los síntomas digestivos en pacientes graves (necesidad de ingreso en UCI/ventilación artificial/muerte), con los pacientes leves (tratados de forma ambulatoria), no encontramos diferencias significativas en los porcentajes. A su vez, cuando realizamos la comparativa de muertes en pacientes que sufrían sintomatología gastrointestinal con aquellos que no, tampoco se revelan diferencias significantes.

Por ello, podemos afirmar que la presencia de diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal en los pacientes con COVID-19, no se asocia con el progreso de la enfermedad ni con el mal pronóstico de los pacientes involucrados en este tipo de sintomatología.

Hemos constatado que un total de 16 estudios han informado sobre daño hepático o anormalidades en las enzimas hepáticas (ALT/AST/ALB/GLB/TB). Un total de 2.6-53% pacientes con COVID-19 tenían niveles de ALT, AST y TB fuera de la normalidad y, a su vez, un total del 6-98% poseían niveles anormales de ALB durante la progresión de la infección por SARS-CoV-2. Además, los pacientes con condiciones graves de enfermedad o pacientes - no supervivientes tenían tasas más altas de disfunción hepática. Por lo tanto, el daño hepático fue más común en casos graves que leves-moderados y se asocia a un progreso anómalo de dicha infección³⁴.

Estudios actuales han detectado al SARS CoV-2 en heces mediante PCR, con mayor prevalencia en aquellos pacientes con diarrea^{35,36}. La detección ha continuado aun cuando ha finalizado la sintomatología e incluso después de desaparecer la infección en vías aéreas^{37,38}. Este factor nos abre nuevas posibles vías de contagio, como la oro-fecal y, dificulta más el control de la propagación³⁹.

Un estudio de 86 pacientes de la New York University Langone Health, con enfermedades inflamatorias inmunomediadas en tratamiento inmunosupresor e infección confirmada por SARS CoV-2, no aprecia un pronóstico peor del cuadro viral⁴⁰.

Se habla sobre un menor riesgo de complicaciones en pacientes con EII, por la participación de fármacos usados en el control de la cascada inflamatoria que causaría el distrés respiratorio agudo⁴¹.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La prevalencia de infección por SARS CoV-2 en los pacientes con EII es similar a la de la población general con un curso evolutivo menos agresivo incluso en el subgrupo de pacientes con tratamiento inmunomodulador. En este caso la revisión de diferentes publicaciones producidas durante el año 2020 y primer trimestre del 2021 permitirá verificar esta hipótesis.

2.2 Objetivos

Objetivo principal: Analizar la frecuencia del COVID-19 en personas que padecen una EII.

Objetivos secundarios:

- Analizar el efecto de la infección por SARS-CoV-2 sobre el curso evolutivo de la EII (número de brotes y gravedad de los mismos).
- Estudiar el efecto que la EII tiene sobre la infección por SARS-CoV-2.
- Analizar la influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico disponibles para la EII sobre el riesgo de desarrollo de la infección por SARS-CoV-2.
- Analizar la influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico disponibles para la EII sobre el curso evolutivo de la infección por SARS-CoV-2.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión bibliográfica, llevada a cabo desde diciembre de 2019 a enero de 2021 que sintetiza de forma crítica y sistemática la información de diversos estudios acerca la relación entre el SARS-CoV-2 y el tracto gastrointestinal centrado en los pacientes con EII. La metodología seguida para la recopilación de artículos con la finalidad de realizar una revisión narrativa para este TFG ha seguido normas idénticas a las estrategias de búsqueda para revisiones sistemáticas. Como describiremos a continuación de las diferentes bases de datos bibliográficas disponibles, hemos centrado la búsqueda con Pubmed / Medline incluyendo artículos publicados en el último año sobre la relación entre el SARS-CoV-2 y la enfermedad inflamatoria intestinal con especial atención a los que analizaban la repercusión de la infección por el virus sobre el curso de la EII, así como la influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico utilizadas en los pacientes con EII sobre la gravedad de la infección y su curso evolutivo.

3.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica fue realizada independientemente por el autor de este TFG y por su tutor en base a los términos y descriptores mencionados posteriormente. Del mismo modo, en dicha tabla figuran el número de artículos encontrados en función de las palabras clave utilizadas.

Una vez encontrados los artículos, cada uno de los revisores (alumno y tutor) seleccionó aquellos que consideró más relevantes en base al objetivo de este TFG, al título del artículo y a la lectura del resumen. Finalmente, el alumno que realiza este TFG decidió los artículos que debían ser revisados con el consenso del tutor.

Los artículos que van a formar parte de esta revisión narrativa cumplirán los criterios de inclusión y exclusión que serán mencionados con posterioridad.

Una vez conseguida la selección definitiva de los artículos a revisar para este trabajo, se consiguió el texto completo de los mismo para ser leídos y analizados.

Se ha desarrollado una búsqueda tanto en bases de datos internacionales como nacionales, además de llevar a cabo una búsqueda inversa. Para llevar a cabo la revisión en las distintas bases de datos, se dispuso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH).

Decs	MeSH	Base de datos	Nº de artículos
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2		
COVID-19	COVID-19	Medes	7
Enfermedad inflamatoria intestinal	Inflammatory bowel disease	NICE	19
Colitis ulcerosa	Ulcerative colitis	Pubmed /Medline	16
Enfermedad de Crohn	Crohn's disease		

Tabla 2. Términos de búsqueda en bases de datos (modificado de cita 46)

Las bases de datos consultadas fueron las siguientes:

Medes

La cadena de búsqueda utilizada en Medes fue:

(SARS-CoV2) AND (COVID-19) AND (enfermedad inflamatoria intestinal)

Con esta cadena de búsqueda se obtuvieron 7 resultados y no se aplicaron filtros ni límites debido al escaso número de artículos.

NICE (National institute for health and care excellence)

La cadena de búsqueda utilizada en NICE fue:

(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (inflammatory bowel disease) AND (ulcerative colitis OR crohn's disease)

Con esta cadena se obtuvieron 319 resultados.

Al aplicar el filtro de tipo de artículo: Systematic review se obtuvieron 19 resultados.

Pubmed

La cadena de búsqueda utilizada en Pubmed fue:

(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (inflammatory bowel disease)

(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Crohn's disease OR ulcerative colitis)

(management OR treatment) AND (inflammatory bowel disease) AND (SARS-CoV-2 OR COVID-19)

Con esta cadena de búsqueda se obtuvieron 506 resultados. Al utilizar filtros y límites de la propia base de datos: (Tipo de artículo: metaanalysis, review, systematic review / Disponibilidad del texto: Texto completo /Fecha de publicación: entre Enero 2020 y Enero

2021 / Especies: Humanos / Idiomas: Inglés, Español y Francés) obtenemos 96 resultados que tras filtrarlos a metaanálisis y revisiones sistemáticas quedaron limitados a 16 artículos.

El modo en que se llegó a los artículos y el cribado de los mismos se puede observar en la figura 5. Si en el análisis de las revisiones sistemáticas o metaanálisis había referencias a otros artículos importantes necesarios para la revisión de este TFG también se considerarían para incluirlos en nuestras referencias bibliográficas, aunque no dispusiéramos de su texto completo, pero sí obligatoriamente de su resumen.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

A la hora de realizar el trabajo se establecieron unos criterios con el fin de seleccionar los artículos más adecuados para la revisión bibliográfica.

Podemos diferenciar dos tipos de criterios:

- Criterios de inclusión:

- Artículos originales.
- Artículos que podíamos obtener a texto completo.
- Artículos comprendidos entre Diciembre de 2019 y Enero de 2021 y de cualquier diseño metodológico.
- **Publicaciones preferentemente de metaanálisis, revisiones sistemáticas o narrativas.**
- Artículos en inglés, español o francés.
- La población del estudio deben ser hombre y mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal e infección por SARS-CoV-2

- Criterios de exclusión:

- Publicaciones en revistas de resúmenes de comunicaciones a congresos.

3.4. Análisis de datos de los artículos

Tras la lectura de los artículos, finalmente seleccionados, analizamos diferentes parámetros con la finalidad de cumplir los objetivos de este TFG. De este modo, se hizo un análisis del total de artículos, en los que se analizaron la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EII frente a la población general, la influencia de la infección por el virus sobre el curso evolutivo de la EII así como de la EII sobre la evolución del COVID-19. Se analizaron los factores relacionados con los ingresos hospitalarios, necesidad de ingresos en UCI, ventilación mecánica y mortalidad en los pacientes con EII con especial mención a la edad, comorbilidades asociadas y diferentes tratamientos utilizados en el control de la actividad de la enfermedad en los pacientes con EII. Aunque en la selección y cribado de los artículos el filtro por meta-analysis, review y systematic review son los que han definido la estrategia del análisis de estos, seleccionamos artículos que incluidos en la revisión hacían especial referencia a series nacionales de nuestro país, así como al registro SECURE-IBD que, aunque publicado e incluido en nuestra selección consideramos que por su actualización continua y número de casos incluidos recientemente debíamos de analizar ^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52}.

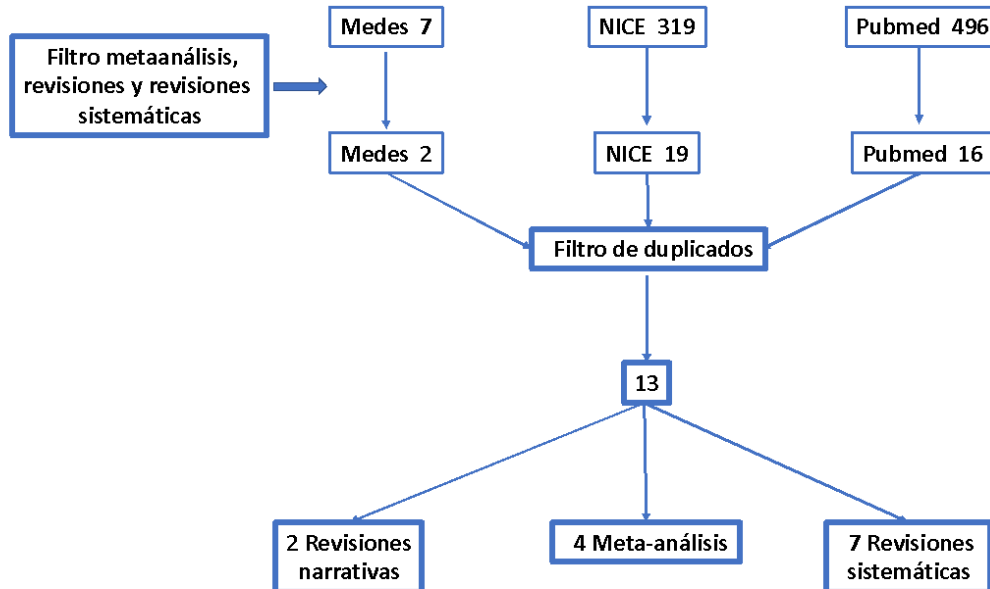


Figura 5. Selección y cribado de los artículos

Por último, se consideró importante analizar las diferentes recomendaciones establecidas para el manejo de la EII en diferentes escenarios relacionados con el SARS-CoV-2: pacientes con EII sin infección por SARS-CoV2, pacientes con EII e infección por SARS-CoV-2 pero sin síntomas respiratorios o neumonía COVID-19 y pacientes con EII e infección por SARS-CoV-2 con síntomas respiratorios o neumonía COVID-19.

3.5. Método estadístico

En esta revisión narrativa, hemos utilizado estadística descriptiva en las diferentes variables encontradas en la literatura, expresadas en porcentajes, medias u otros estadísticos sencillos, con la finalidad de demostrar los objetivos expuestos. Todos estos datos serán mencionados en el apartado resultados de este TFG.

Del mismo modo, cuando alguna publicación de revisiones sistemáticas o metaanálisis mencionaba la significación estadística (p) en relación a las modalidades de tratamiento, simultánea versus en dos tiempos, también se ha incluido y mencionado este parámetro estadístico. Si los artículos describían otros datos que hemos considerado importantes para esta revisión narrativa también se tratarán de manera descriptiva.

4. RESULTADOS

4.1 ¿Es mayor la prevalencia de la infección por el virus SARS-CoV-2 en los pacientes con EII que en la población general?

En general, la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 no tiende a ser mayor que en la población general. Algunos estudios a corto plazo (debido a la relativa reciente aparición de la infección de la que hablamos), aportan datos que lo demuestran. No obstante, a lo largo del tiempo, estudios a más largo plazo irán aportando nuevos resultados.

Desde otro punto de vista, debido al uso de fármacos biológicos e inmunosupresores con frecuencia, hay cierta preocupación por la posibilidad de que aquellos pacientes con EII puedan ser más susceptibles a la infección por SARS CoV-2. No obstante, en una cohorte china de más de 20.000 pacientes con EII aún no se ha comunicado ningún infectado por este virus⁵³. A pesar de esto, los chinos han implementado nuevas estrategias para minimizar todo lo posible el riesgo de contagio en este tipo de pacientes.

La incidencia de COVID-19 en pacientes con EII en Holanda comparada con la población general fue similar (287,6 vs 330,0 por 100000 habitantes: $P=0.15$)⁵⁴. Un estudio de cohortes, poblacional, en Dinamarca observó que los pacientes con EII tienen una prevalencia de infección por SARS-CoV2 inferior a la de la población general (2,5% vs 3,7%; $P<0,1$)⁵⁵.

Un estudio de 86 pacientes de la New York University Langone Health, con enfermedades inflamatorias inmunomediadas en tratamiento inmunosupresor e infección confirmada por SARS CoV-2, no aprecia un pronóstico peor del cuadro viral⁴⁰. La respuesta inmune humoral contra el SARS-CoV2 produce anticuerpos de diferentes clases por lo que los test serológicos

son una buena herramienta para valorar la prevalencia de infección por SARS-CoV2. Estudios de Alemania e Italia muestran una seroprevalencia de SARS-CoV2 similar en pacientes tratados con terapia biológica y la población general ⁵⁶.

En general, los pacientes con EII que reciben tratamiento inmunosupresor no parecen tener un mayor riesgo de adquirir la infección por el virus y desarrollar COVID-19. Se habla sobre un menor riesgo de complicaciones en pacientes con EII, por la participación de fármacos usados en el control de la cascada inflamatoria que causaría el distrés respiratorio agudo⁴².

En otras series recientemente publicadas⁵⁷, también se han observado resultados similares. No se identifica un mayor riesgo de infección por el microorganismo ni una mayor mortalidad en pacientes con EII.

Un estudio actual realizado en Fuenlabrada⁵⁸ (Madrid), describe algunas características sobre la infección que han desarrollado los pacientes con EII.

La unidad de EII de Fuenlabrada consta de 923 pacientes, de los cuales, 805 fueron incluidos en el estudio. 82 pacientes (10,18%) con EII presentaron una infección confirmada por el SARS-CoV-2, de ellos 41 (50%) tenían síntomas digestivos leves y no sujetos al transcurso de la patología de base.

Un estudio que incluye 40 pacientes con EII y test positivo para SARS-CoV-2, realizado por la Serie vasca, afirma que no se observa un riesgo mayor de COVID-19 en los pacientes con un diagnóstico previo para una EII (al igual que China e Italia afirman en otros estudios).

Además, a pesar de que la mitad de los pacientes incluidos en el estudio fuesen hospitalizados, ninguno tuvo que ingresar en la UCI o necesitar ventilación mecánica.

En general, se observa que los pacientes con EII y un test positivo para SARS-CoV-2 tiene un buen pronóstico⁵⁹.

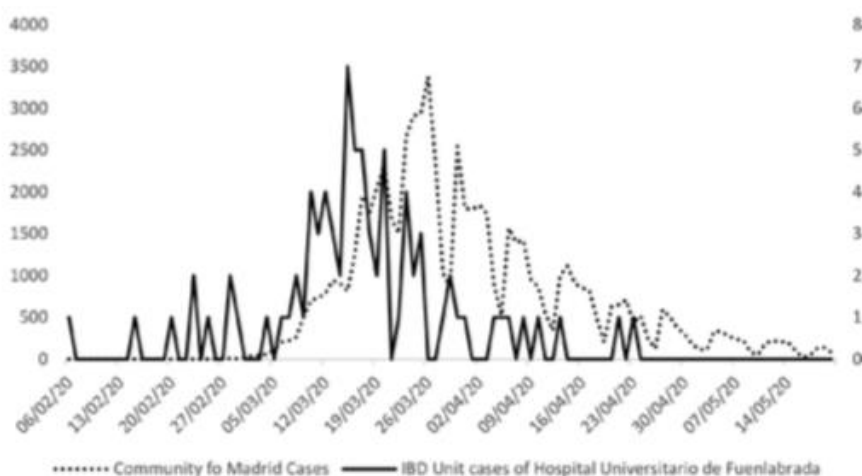


Figura 6. Comparación de la incidencia de COVID-19 en Madrid, en pacientes con EII y en la población general.

4.2. ¿Cómo influye el virus sobre el curso de la EII?

4.2.1. ¿Hay más brotes de actividad de la EII?

Basándonos en la base de datos internacional más amplia de pacientes con EII (SECURE-IBD) que, hasta el momento cuenta con una cohorte de 5,959 pacientes, hemos comprobado que sólo el 30% de los pacientes que contrajeron COVID-19, han experimentado un aumento de los síntomas intestinales que padecían. Dentro de este aumento de los síntomas, el que más desataca sería la diarrea, con una incidencia del 25,5%.

Al tratarse de una cifra baja, no se puede concluir con que este aumento de los síntomas vaya asociado a la infección por SARS-CoV-2. Se trata de un valor que entraría dentro de la normalidad de la evolución de cualquier EII.

4.2.2. ¿Son más graves los brotes en los pacientes con COVID-19?

En la base de datos de SECURE-IBD, se ha estudiado a un amplio grupo de pacientes llegando a la conclusión de que la mayoría (58,9%) se han encontrado en estado de remisión de su EII.

El 19% ha cursado su EII de forma leve, un 14,5% lo ha hecho de forma moderada y tan solo el 4,6% lo ha cursado como una enfermedad grave.

A la vista de estos datos, podemos contemplar que el padecimiento de COVID19 no haría que la EII que cursan nuestros pacientes sea más grave, si no que cursaría de la misma manera que si no existiese infección por SARS-CoV-2⁶⁰.

CARACTERÍSTICAS		N	%
Sexo	Hombre	276	52.6
	Mujer	243	46.3
Tipo de EII	EC	312	59.4
	CU	203	38.7
	Inespecífica	7	1.3
Actividad de la EII	Remisión	309	58.9
	Suave	100	19.0
	Moderada	76	14.5
	Severa	24	4.6
Medicación para la EII	Cualquier medicación	494	94.1
	Sulfasalacina/Mesalamina	117	22.3
	Anti-TNF (monoterapia)	176	33.5
	Anti-TNF + 6MP/AZA/MTX	52	9.9
Comorbilidades		192	36,6
Síntomas GI	Cualquier incremento de los síntomas	161	30.7
	Diarrea	134	25.5
	Dolor	44	8.4
Medicación para COVID-19		146	27.8
Muertes por COVID-19 o complicaciones derivadas		16	3
Hospitalizaciones		161	30.7

TABLA 3. Características clínicas y demográficas de la cohorte de la serie corta de SECURE-IBD (N Total = 525) (Modificado de cita 60)

4.3. Influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico disponibles para la EII sobre el riesgo de desarrollo del COVID-19 o sobre el curso evolutivo.

Analizar los diferentes tratamientos:

4.3.1. Corticoides

Los corticoesteroides afectan al sistema inmune mediante diferentes mecanismos, incluyendo la inhibición de las moléculas de adhesión, la apoptosis del linfocito activado, y la disminución de la expresión de citoquinas inflamatorias.

La prednisona a dosis de más de 20mg al día debilita la respuesta inmune.

Basándonos en el amplio estudio internacional sobre pacientes con EII, aquellos tratados con corticoesteroides sistémicos tuvieron 6.9 veces más posibilidades de un mal desenlace (UCI, ventilación mecánica o muerte). Estudios basados en MERS y SARS-COV-1 han informado sobre un aclaramiento viral retardado en pacientes que habían recibido altas dosis de este tipo de fármacos.

Por tanto, los corticoides sistémicos aumentan de forma significativa el riesgo de COVID-19 grave, por lo que su uso para tratar los brotes de EII deben de limitarse en la medida de lo posible.

4.3.2 Inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, tacrolimus, ciclosporina)

Inmunomoduladores tales como la azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) y metotrexato, inhiben la propia respuesta inmune a infecciones virales.

Actualmente no hay suficiente información disponible sobre cómo afectan los cambios producidos en el sistema inmune por los fármacos inmunomoduladores en el curso de la EII en pacientes con COVID-19.

Se ha especulado que la Ciclosporina A, podría tener un efecto beneficioso sobre los pacientes con COVID-19. El objetivo principal de este inmunomodulador se centra en una proteína citosólica llamada ciclofilina, requerida por muchos virus para su replicación. Dentro de este grupo de virus se encuentran los coronavirus.

De todas estas opciones la más utilizada en la práctica clínica es la de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) en monoterapia o asociada a anti-TNF. Ambas se asocian con COVID-19 grave especialmente en pacientes de alto riesgo, edad y comorbilidades múltiples.

4.3.3. Biológicos:

4.3.3.1. Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)

Inhibidores del TNF son muy efectivos contra la magnificada respuesta inflamatoria producida en la EII.

En un estudio realizado por Brenner EJ *et al*, no se encontró asociación alguna entre el uso de anti-TNF y el COVID-19 severo ⁶¹.

4.3.3.2. Vedolizumab / Ustekinumab

En un estudio prospectivo de la Universidad de Miami que consta de 65 pacientes con EII, el uso de anti-TNF como el Vedolizumab y Ustekinumab fue asociado con menor expresión de ACE2.

Se ha observado una concentración elevada de TNF-alfa en la sangre de los pacientes con COVID-19. Este hecho que se correlaciona de forma positiva con la severidad de su enfermedad.

Cuando exploramos las comparaciones entre diferentes clases de fármacos biológicos, los pacientes con antagonistas de la IL-12/23, en comparación con aquellos que toman inhibidores TNF, fueron más propensos a tener EC y a tener cualquier comorbilidad, y menos propensos a estar en tratamiento concomitante con mesalamina/sulfasalazina (TABLA 4).

En análisis ajustados y desajustados, no hay diferencias significantes en COVID-19 grave cuando comparamos los pacientes tratados con anti-TNF con aquellos que usaban anti-IL12/23.

Los pacientes con antagonistas de la integrina tenían una media de edad más alta y eran más propensos a tener CU y comorbilidades como diabetes, cáncer, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad crónica hepática, en comparación con el grupo de anti-TNF (TABLA 5).

En el análisis desajustado, los pacientes con antagonistas de la integrina tenían mayor porcentaje de COVID-19 severo comparado con aquellos con anti-TNF (7,2% vs 2.2%, $p=0.007$). Después del ajuste, esta asociación dejaba de ser estadísticamente significativa (aOR 2.42, 95% CI 0.59 a 9.96)⁶².

Características	Antagonistas del TNF en monoterapia N=409	Antagonistas de la IL 12/23 en monoterapia N=119	Valor P
Edad media, años (SD)	38.5 (16.2)	39.7 (14.5)	0.47
Femenino, n (%)	194 (47.4)	67 (56.3)	0.14
Raza			
Blanca, n (%)	337 (82.4)	91 (76.5)	0.65
Asiática, n (%)	10 (2.4)	1 (0.8)	0.28
Negro, n (%)	35 (8.6)	8 (6.7)	0.52
Etnia hispanica, n (%)	63 (15.4)	15 (12.6)	0.64
EC, n (%)	291 (71.1)	108 (90.8)	0.19
CU/ inclasificada, n (%)	118 (28.9)	11 (0.8)	
Actividad de la EII			
En remisión, n (%)	258 (63.1)	62 (52.1)	0.19
Ligera, n (%)	69 (16.9)	21 (17.6)	
Moderada/Severa, n (%)	71 (17.3)	31 (27)	
Desconocido, n (%)	11 (2.7)	5 (4.2)	
Fumador, n (%)	16 (3.9)	7 (5.9)	0.35
Cualquier comorbilidad, n (%)	114 (27.9)	48 (40.3)	0.009
Enfermedad cardiovascular, n (%)	15 (3.7)	6 (5)	0.50
IMC ≥ 30 kg/m ² , n (%)	62 (15.2)	25 (21)	0.19
Corticoesteroides, n (%)	16 (3.9)	9 (7.6)	0.10
COVID-19 severo, n (%)	9 (2.2)	4 (3.4)	0.47
Muerte por COVID-19 o complicaciones relacionadas, n (%)	3 (0.7)	1 (0.8)	0.86

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EII y COVID-19 tratados con antagonistas del TNF o antagonistas de la IL 12/23 en monoterapia (modificado de cita 62)

Comparación de la medicación	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	Valor P	N total en modelo	N con COVID-19 grave	N sin COVID-19 grave
Anti IL 12/23 en monoterapia (ref=anti TNF en monoterapia)	1.63 (0.66-4.04)	0.98 (0.12-8.06)	0.98	528	13	515
Anti integrinas en monoterapia (ref=anti TNF en monoterapia)	2.90 (1.09-7.74)	2.42 (0.59-9.96)	0.22	532	18	514

Tabla 5. Análisis ajustado comparando el impacto de los diferentes fármacos biológicos en COVID-19 grave (modificado de cita 62)

4.3.4. Pequeñas moléculas : Tofacitinib

EVOLUCIÓN	Todos los pacientes con >1 fármaco, n (%)		Tofacitinib, n (%)		Otra terapia para la EII, n (%)	
Ambulatorio	1753	75.4%	29	78,4%	1724	75,3%
Hospitalización	542	23.3%	8	21.6%	534	23.3%
UCI	106	4.6%	2	5.4%	104	4.5%
Ventilación mecánica	77	3.3%	1	2.7%	76	3.3%
Muerte	61	2.6%	1	2.7%	60	2.6%
Evolución grave de COVID-19	144	6.2%	2	5.4%	142	6.2%

Tabla 6. Comparación de una cohorte de pacientes tratados con Tofacitinib vs otros tratamientos para la EII (modificado de cita 63)

Tofacitinib es un inhibidor del JAK usado en el tratamiento de la colitis ulcerosa y otras enfermedades inmunomediadas.

Estudios actuales sobre pacientes sin EII sugieren que los inhibidores del JAK, cortarían la lluvia de citokinas característica del COVID-19 severo, y de esta forma mejorarían el desenlace de la infección.

Los pacientes con COVID-19 hospitalizados, poseen un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos. Es importante tener en cuenta este dato, ya que se ha descubierto en el análisis de un estudio sobre la artritis reumatoride que los pacientes tratados con tofacitinib, tienen un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos venosos⁶³.

EVOLUCIÓN	Todos los pacientes con >1 fármaco, n (%)		Tofacitinib, n (%)		Otra terapia para la EII, n (%)	
Ambulatorio	1753	75.4%	29	78,4%	1724	75,3%
Hospitalización	542	23.3%	8	21.6%	534	23.3%
UCI	106	4.6%	2	5.4%	104	4.5%
Ventilación mecánica	77	3.3%	1	2.7%	76	3.3%
Muerte	61	2.6%	1	2.7%	60	2.6%
Evolución grave de COVID-19	144	6.2%	2	5.4%	142	6.2%

Tabla 7. Comparación del tratamiento con Tofacitinib y otras terapias para la EII (modificado de cita 63)

Un estudio que cuenta con 2326 pacientes, compara los resultados de aquellos pacientes bajo tratamiento con tofacitinib (37) con los tratados con otro tipo de terapia.

Tras esta comparación, vemos claramente resultados similares. Por ello, podemos concluir con que el tratamiento con Tofacitinib no actuaría de forma negativa en el transcurso de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con otras terapias⁶⁴.

4.3.5. Aminosalicilatos:

Se ha sugerido que la mesalazina podría asociarse a un mayor riesgo de COVID-19 grave. Sin embargo, la fuerza del efecto de esta asociación se ha ido atenuando con el tiempo y se requieren mas evidencias que confirmen este dato. Mientras tanto no se debe obviar el uso de aminosalicilatos en pacientes con EII pero si recomendar evitarlos en aquellos escenarios donde la evidencia de su eficacia es limitada (enfermedad de Crohn y escalado a biológicos en la colitis ulcerosa)

4.4. Tratamiento de combinación:

4.4.1. Biológicos + inmunomoduladores

Actualmente, contamos con una base de datos (aportada por SECURE-IBD) de 584 pacientes tratados con terapia biológica en combinación con fármacos inmunomoduladores.

De los 584 pacientes bajo este tratamiento, únicamente 18 (3%) tuvieron una mala evolución de la infección por SARS-CoV-2 (UCI, ventilación artificial o muerte), 87 (15%) pacientes tuvieron que ser hospitalizados y, la mayoría, 489 pacientes (84%), pasaron el COVID-19 de forma ambulatoria.

4.4.2. Corticoides+inmunomoduladores

Carecemos de datos en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 del efecto de la terapia de combinación de corticoides con inmunomoduladores. Podemos extrapolar la experiencia derivada de los estudios de seguridad realizados con los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la EII en los que la combinación de 2 o más fármacos (corticoides / inmunomoduladores /agentes biológicos) se asocia a mayor riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas. En esas combinaciones siempre la presencia de corticoides se define como el factor de mayor riesgo incluso en monoterapia y siempre que la dosis sea superior a 20 mg/día. Por ello, aún sin disponer de datos directos en la infección por el SARS-CoV-2 la terapia de combinación con corticoides e inmunomoduladores podría asociarse con mayor riesgo de adquisición de la infección y con un curso evolutivo más complicado.

4.4.3. Terapia dual

Se denomina terapia dual la que utiliza dos agentes biológicos, con mecanismos de acción diferente de forma conjunta para controlar la actividad de la EII. Son escenarios muy concretos de fracasos sucesivos a diferentes opciones de rescate previo a cirugía. Carecemos de información en este escenario terapéutico.

4.5. ¿ Cómo influye la EII sobre el curso de la infección por el virus?

Para contestar a esta esta pregunta hemos analizado las siguientes variables: mortalidad, ingresos hospitalarios, ingresos en UCI y comorbilidades asociadas. El efecto de las diferentes opciones de tratamiento sobre la infección por el SARS-CoV-2 se han comentado en el apartado anterior y posteriormente se analizará la actitud a seguir según la relación con la infección y su gravedad.

4.5.1. Mortalidad:

De forma global se ha sugerido en las primeras fases de evolución de la infección que los pacientes con EII que desarrollaban una COVID-19 podrían presentar un curso evolutivo más grave. En el registro inicial de SECURE-IBD al comparar la mortalidad ajustada a la edad y sexo en pacientes con EII con la población general (de los datos registrados en China, Italia y USA) las ratios oscilaban entre 1,45 a 1,76, sugiriendo un 50% de mayor mortalidad en los pacientes con EII aunque la aplicar los intervalos de confianza al 95% estos hallazgos no se pueden considerar como significativos⁶⁰. Aunque estas ratios se mantienen en el registro actualizado de SECURE-IBD de Diciembre de 2020 con 3493 casos, se ha sugerido que las inclusiones que se realizan de forma parcial por diferentes países podrían condicionarlo. Por el contrario, un registro de casos y controles no encuentran diferencias en mortalidad ni hospitalización que incluye a 232 pacientes con EII y COVID-19 de 31 instituciones⁶⁵.

En la serie corta de SECURE-IBD publicada el end-point primario (ingreso en UCI, ventilación mecánica, muerte) fue registrado en 37 de 525 pacientes (7%), pero fue superior entre los que tenían más de 60 años (20%) frente a ninguno de los casos pediátricos (<20 años). De manera similar, la edad > 65 años se asocia de forma significativa con la mortalidad por COVID-19 en una cohorte multicéntrica italiana (OR, 19.6; 95% CI, 2.95 – 130.6).

CARACTERÍSTICAS		TOTAL	INGRESADOS	UCI	VENTILADOR	MUERTE
EN GENERAL		5,959	915 (15)	169 (3)	130 (2)	97 (2)
EDAD	<20	672	29 (4)	6 (1)	3 (0)	0 (0)
	20-29	1,236	98 (8)	4 (0)	1 (0)	1 (0)
	30-39	1,242	128 (10)	15 (1)	8 (1)	4 (0)
	40-59	1,069	147 (14)	23 (2)	17 (2)	4 (0)
	>60	816	314 (38)	81 (10)	66 (8)	74 (9)
SEXO	Hombre	2,865	504 (18)	89 (3)	71 (2)	66 (2)
	Mujer	3,003	399 (13)	77 (3)	56 (2)	31 (1)
TIPO DE EII	EC	3,424	434 (13)	72 (2)	57 (2)	40 (1)
	CU/inclas	2,497	476 (19)	95 (4)	71 (3)	56 (2)
ACTIVIDAD	Remisión	3,299	434 (13)	84 (3)	71 (2)	46 (1)
	Suave	1,267	171 (13)	27 (2)	19 (1)	19 (1)
	Mod/Sev	1,108	268 (24)	49 (4)	33 (3)	27 (2)
FUMADORES		229	42 (18)	6 (3)	2 (1)	4 (2)
COMORBILIDADES	0	4,252	412 (10)	48 (1)	35 (1)	10 (0)
	1	1,186	248 (21)	46 (4)	34 (3)	27 (2)
	2	316	129 (41)	32 (10)	30 (9)	21 (7)
	3+	205	126 (61)	43 (21)	31 (15)	39 (19)
MEDICACIÓN EII	Sulf/Mesal	1,733	385 (22)	76 (4)	67 (4)	51 (3)
	Esteroides	384	140 (36)	39 (10)	27 (7)	26 (7)
	Anti-TNF Mono	1,969	171 (9)	22 (1)	15 (1)	9 (0)
	Anti-TNF Comb	590	87 (15)	15 (3)	9 (2)	5 (1)

Tabla 8. Desenlace dependiendo de las características clínicas, demográficas y tratamiento usado en la cohorte de SECURE-IBD (modificado de cita 60)

4.5.2. Ingresos hospitalarios / ingresos en UCI:

El análisis de los resultados de la serie cota del SECURE-IBD publicados muestran un 15% de ingresos (915 pacientes) entre las 5,959 personas que componen la muestra. Al igual que las muertes, la mayoría de estos (38%) se producen en personas mayores de 60 años, demostrando una vez más, que uno de los principales factores de riesgo para el COVID-19 es la edad alta. En los ingresos, también se refleja que, a mayor número de comorbilidades, mayor riesgo de padecer un mal desenlace. El 61% de las personas con más de 3 factores de riesgo tuvieron que ser ingresados.

En general en este registro, un curso evolutivo de la EII más complicado se ve influenciado por el sexo (hombres más que mujeres) y el tipo de EII (la CU más que la EC) y la actividad. Sin embargo, estas observaciones sobre la asociación entre datos demográficos (sexo, tipo y actividad de la EII) y la gravedad del COVID-19 han sido inconsistente o relativamente pequeñas en magnitud⁶⁰.

Un dato interesante es que, respecto a los tratamientos, en el caso de los ingresos, el mayor porcentaje se encuentra en el grupo de los tratados con corticoides, con 140 ingresos de 384 pacientes (36%).

169 pacientes (3%) de los 5,959 de la serie de SECURE-IBD tuvieron que ingresar en UCI, siendo los principales factores de riesgo la edad alta, el tener una actividad inflamatoria intestinal moderada-grave, padecer más de 3 comorbilidades y estar bajo tratamiento con esteroides.

Actualmente SECURE-IBD tiene registrados a 5,959 pacientes (último registro 4-5-2021) y el comportamiento en cuanto a los datos reportados es superponible a los de la serie corta publicada.

4.5.3. Comorbilidades

El número de comorbilidades no relacionadas con la EII es también un factor de riesgo para un COVID-19 más grave. En el estudio de cohortes italiano tener un índice de comorbilidad de Charlson > 1 se asocia a un aumento de la mortalidad (OR, 16.7; 95% CI, 1.8-153.9). De manera similar un estudio nacional de cohortes alemán observa que más de una comorbilidad es un factor independiente de hospitalización (OR, 4.20; 95% CI, 1.58-11.17). Si nos fijamos en la tabla de registro de SECURE-IBD tener ≥ 2 comorbilidades se asocia a triple riesgo de requerir ingreso en UCI, ventilación mecánica o muerte (OR, 2.9; 95% CI, 1.1-7.8).

Tras analizar toda la información aportada en SECURE-IBD y la literatura previamente analizada, la edad alta, el mayor número de comorbilidades asociadas (> 3) y el uso de corticoides sistémicos en los pacientes con EII, son un factor de riesgo fuerte para el desarrollo de un COVID-19 más grave. Como con otros grupos de pacientes sin EII la presencia de estos factores de riesgo tienen implicaciones clínicas y deben ser utilizados para estratificar a los pacientes con EII informando de las decisiones clínicas de tratamiento, así como de estilo de vida (trabajo, colegio, distanciamiento físico).

El mantenimiento en remisión de los pacientes con EII evitando el uso de corticoides sistémicos es un factor de relevancia clínica para el manejo de los brotes de actividad en estos pacientes. La terapia de combinación (anti-TNF+tiopurinas) y la monoterapia con tiopurinas están asociados con COVID-19 más grave cuando se comparan con la monoterapia con anti-TNF especialmente en los pacientes de mayor edad (>60 años). Por ello en estos pacientes de riesgo, debe de considerarse el suspender la terapia combinada a favor de la monoterapia con anti-TNF, sobre todo en aquellos pacientes que presentan una remisión profunda sostenida en el tiempo.

Por el contrario, el tratamiento con agentes biológicos (en particular con anti-TNF) y pequeñas moléculas (tofacitinib) no parece asociarse a un mayor riesgo de desarrollar un COVID-19 más grave. De manera similar, otras terapias biológicas (vedolizumab, ustekinumab) no parecen asociarse con mayor riesgo de COVID-19 ni curso evolutivo más grave por lo que pueden ser mantenidas durante la pandemia.

4.6. Actitud en pacientes con EII con y sin infección por SARS-CoV-2.

Las evidencias disponibles se han modificado a lo largo del año de la pandemia. En general, las recomendaciones se han recopilado de las establecidas en las guías Sociedad Británica de Gastroenterología, en las de la IOIBD y de la revisión del registro SECURE-IBD. De forma general está aceptado que los pacientes con EII que no tienen infección por SARS-CoV-2 deben mantener su tratamiento de base para la EII, sea cual sea el mismo (aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, fármacos biológicos o pequeñas moléculas)⁴², los datos sobre los efectos de su suspensión son escasos y no parece razonable detener la medicación, al menos hasta contactar con su médico.

Las actitudes cambian cuando valoramos los diferentes escenarios en el contexto de la EII y presencia de positividad para SARS-CoV-2 o manifestaciones clínicas de COVID-19 estratificadas por la presencia de o no de neumonía.

4.4.1. Tratamiento en la inducción de la remisión

En pacientes sin signos ni síntomas de COVID-19 y con test negativo para SARS-CoV-2 la terapia convencional de manejo en brote grave de CU o EC puede ser utilizada. Sólo en los pacientes con neumonía por COVID-19 surge duda sobre la utilización convencional con corticoides intravenosos, debido a la preocupación por su posible efecto dañino sobre el curso de COVID-19. En estos casos un brote grave sin tratar está asociado a un alto riesgo de muerte por lo que en este escenario clínico el uso de los corticoides no debe ser evitado por el teórico riesgo en pacientes con COVID-19.

En esta situación clínica, tanto como tratamiento en la inducción como de rescate, especialmente en la CU, la monoterapia con anti-TNF es una alternativa a los corticoides de eficacia bien establecida. La terapia con anti-TNF es segura en el contexto del COVID-19.

Así mismo, las evidencias disponibles avalan el uso tanto de antagonistas de IL-12/23 (Ustekinumab) como antagonistas de las integrinas (vedolizumab) en el tratamiento de los

brotes moderados / graves tanto de CU como EC como opción, incluso de primera línea por su eficacia y excelente perfil de seguridad.

Una recomendación en la que coinciden todas las sociedades es que todos los pacientes con test positivo deben ser evaluados por un especialista en COVID-19 para valorar y guiar las decisiones a tomar. En la Tabla 9 se recogen las recomendaciones de tratamiento de inducción de remisión siendo el color verde a favor, el rojo en contra y el amarillo sugerido.

Negativo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios	Esteroides IV hospitalizado	Esteroides de poca biodisponibilidad	Tratamiento intensivo con Infliximab	Tofacitinib	Debatir con los especialistas en COVID-19
	Esteroides de forma ambulatoria	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides IV	Ciclosporina	Colectomía	
Positivo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios o signos de neumonía	Esteroides IV hospitalizado	Esteroides de poca biodisponibilidad	Tratamiento intensivo con Infliximab	Tofacitinib	Debatir con los especialistas en COVID-19
	Esteroides de forma ambulatoria	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides IV	Ciclosporina	Colectomía	
Positivo para SARS-CoV-2 CON síntomas o signos de neumonía por COVID-19	Esteroides IV hospitalizado	Esteroides de poca biodisponibilidad	Tratamiento intensivo con Infliximab	Tofacitinib	Debatir con los especialistas en COVID-19
	Esteroides de forma ambulatoria	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides IV	Ciclosporina	Colectomía	

Tabla 9. Medicación de primera línea. (modificado de cita 66)

4.6.2. Tratamiento de rescate

En más de la mitad de los pacientes con colitis ulcerosa aguda grave, el tratamiento de primera línea con corticoesteroides no es eficaz. En este escenario está perfectamente definido que si no ha habido respuesta al tercer día debe de valorarse un tratamiento de rescate que en el caso de la CU es un anti-TNF (infliximab), ciclosporina o la cirugía. En los pacientes con EC el

tiempo de evaluar respuesta a corticoides en el brote grave es mayor estableciéndose entre 7-10 días, siendo aquí la opción de rescate un anti-TNF en primera línea, aunque también ustekinumab y vedolizumab son eficaces.

En los **pacientes sin infección por SARS-CoV-2** la actitud de manejo en el brote moderado y grave tanto de CU como EC es la descrita en el párrafo anterior.

En los **pacientes con test positivo para SARS-CoV-2 sin síntomas COVID-19**, el infliximab es la opción de rescate más adecuada, debiendo mantener el tratamiento con corticoides. La interrupción de los corticoesteroides cuando se comienza la terapia de rescate con infliximab es considerada inapropiada en cualquier escenario.

La terapia de rescate con ciclosporina en los brotes graves de CU, en general, no es adecuada por el riesgo de toxicidad renal que podría causar sobre los pacientes con COVID-19 y porque el régimen de infusión necesario en este tipo de terapia hace necesario un cuidado médico constante sobre el paciente que podría, en teoría, aumentar el riesgo de transmisión.

En este escenario, tanto en pacientes con CU como EC, el rescate con ustekinumab o vedolizumab puede ser valorado con buen perfil de seguridad.

En los **pacientes con test positivo para SARS-CoV-2 con síntomas respiratorios o neumonía**, el tratamiento intensivo con infliximab con o sin corticoides es la opción de primera línea a considerar, estando contraindicada la ciclosporina en la CU (no eficaz en la EC). las evidencias, aunque escasas, sugieren la eficacia de ustekinumab y vedolizumab.

En cuanto al **manejo quirúrgico en pacientes con infección por SARS-CoV-2**, hay poca evidencia. Los datos iniciales demuestran un riesgo sustancial en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que se exponen a una cirugía. En un estudio de 34 pacientes que se expusieron a cirugía bajo elección en Wuhan, China, todos padeciendo neumonía por COVID-19, murieron 7 (20%). De este modo, el uso de la colectomía quirúrgica como terapia de primera línea o como alternativa de rescate, se considera inapropiado. Aun así, en pacientes que no responden a la terapia médica, hay consenso en que el retraso de la cirugía no sería correcto.

En la Tabla 10 se representan las diferentes opciones de tratamiento de rescate siendo el color verde a favor, el rojo en contra y el amarillo tratamiento sugerido.

Negativo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios	Continuar con esteroides IV sólo.	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides	Ciclosporina IV + Esteroides (CU)	Cirugía	Retrasar cirugía
		Tto intensivo con Infliximab, sin esteroides	Ciclosporina IV sin esteroides (CU)	Ustekinumab Vedolizumab	Debatir con los especialistas en COVID-19
Positivo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios o signos de neumonía	Continuar con esteroides IV sólo.	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides	Ciclosporina IV + Esteroides (CU)	Cirugía	Retrasar cirugía
		Tto intensivo con Infliximab, sin esteroides	Ciclosporina IV, sin esteroides	Debatir con los especialistas en COVID-19	Ustekinumab Vedolizumab
Positivo para SARS-CoV-2 CON síntomas o signos de neumonía por COVID-19	Continuar con esteroides IV sólo.	Tto intensivo con Infliximab + Esteroides	Ciclosporina IV + Esteroides	Cirugía	
		Tto intensivo con Infliximab, sin esteroides	Ciclosporina IV, sin esteroides	Debatir con los especialistas en COVID-19	Ustekinumab Vedolizumab

Tabla 10. Medicación de rescate. (modificado de cita 66)

4.6.3. Tratamiento de mantenimiento

Los corticoides son fármacos no utilizados en el mantenimiento de la remisión por sus efectos secundarios y por no prevenir las recidivas. En **los pacientes negativos para SARS-CoV-2** en tratamiento con corticoides, la pauta de descenso estándar debe mantenerse (6-8 semanas), pudiendo ser una opción la pauta de descenso acelerada (4-6 semanas). En este escenario la terapia con anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab se considera correcta.

En relación a tiopurinas, si el paciente ya las llevaba, deben de mantenerse. Respecto a su introducción en el contexto de la pandemia, no está contraindicada pero deberían tenerse en cuenta otros aspectos como que puede inducir a una marcada linfopenia, lo que también imitaría a la infección por SARS-CoV-2. Además, la necesaria monitorización continua al inicio del tratamiento, no concuerda con los nuevos protocolos establecidos para el cuidado de

los pacientes durante la pandemia y podrían aumentar el riesgo de contagio. Aun así, en este escenario de negatividad para el virus debería de evaluarse de forma individualizada su introducción.

De manera similar el tofacitinib en este escenario con negatividad de virus y actividad de la enfermedad al ser tratamiento de mantenimiento y de segunda línea en muchos escenarios podría considerarse teniendo en cuenta los riesgos de efectos secundarios asociados al mismo que con una adecuada monitorización pueden controlarse (reactivación del virus herpes zoster y, además, al igual que el COVID-19, está asociado a un aumento del riesgo de trombosis venosa)

En los pacientes con test positivo para SARS-CoV-2 sin síntomas COVID-19, el tratamiento de mantenimiento con anti-TNF en monoterapia está perfectamente avalado tanto por su eficacia como por su buen perfil de seguridad. Sí que debe intentar obviarse la terapia de combinación con tiopurinas, de modo que en el caso de pacientes que la lleven debería plantearse la retirada de la azatioprina manteniendo el anti-TNF, porque la terapia de combinación se asocia a la posibilidad de desarrollo de un curso evolutivo más grave de COVID-19.

En pacientes en monoterapia con azatioprina no debe retirarse la azatioprina por el significativo riesgo de recidiva de la EII. El tofacitinib está asociado a una reactivación del virus herpes zoster y, además, al igual que el COVID-19, está asociado a un aumento del riesgo de trombosis venosa. Por ello, el uso se considera inapropiado en este escenario. Por otra parte, y, teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, la anticoagulación profiláctica en pacientes positivos para SARS-CoV-2 es recomendable ⁵⁰.

En los pacientes con test positivo para SARS-CoV-2 con síntomas respiratorios o neumonía, en general, la recomendación es la de suspender el tratamiento al menos durante el periodo de infección aguda, reintroduciéndolo después. En el caso de precisarlo por el elevado riesgo de recidiva de la EII, debería utilizarse la monoterapia y en estos casos el anti-TNF o la alternativa de ustekinumab o vedolizumab son las opciones a considerar. En la Tabla 11 se representan las diferentes opciones de tratamiento de mantenimiento siendo el color verde a favor, el rojo en contra y el amarillo tratamiento sugerido.

Negativo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios	Terapia estándar con esteroides	Terapia acelerada con esteroides (<4 semanas)	Tiopurina	Ustekinumab	Tofacitinib Individualizar
	Terapia acelerada con esteroides (4-6 semanas)	Esteroides de poca biodisponibilidad	Anti-TNF	Vedolizumab	Profilaxis trombótica
Positivo para SARS-CoV-2 SIN síntomas respiratorios o signos de neumonía	Terapia estándar con esteroides	Terapia acelerada con esteroides (<4 semanas)	Tiopurina	Ustekinumab	Tofacitinib
	Terapia acelerada con esteroides (4-6 semanas)	Esteroides de poca biodisponibilidad	Anti-TNF	Vedolizumab	Profilaxis trombótica
Positivo para SARS-CoV-2 CON síntomas o signos de neumonía por COVID-19	Terapia estándar con esteroides	Terapia acelerada con esteroides (<4 semanas)	Tiopurina	Ustekinumab	Tofacitinib
	Terapia acelerada con esteroides (4-6 semanas)	Esteroides de poca biodisponibilidad	Anti-TNF	Vedolizumab	Profilaxis trombótica

Tabla 11. Tratamiento de mantenimiento (modificado de cita 66).

5. DISCUSIÓN

Desde su inicio en Wuhan en diciembre de 2019, la actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha marcado un antes y después en la vida de las personas. Su alto grado de contagiosidad contribuyó a la rápida difusión en todo el mundo, lo que unido a su alta morbilidad y mortalidad sobrepasó la capacidad asistencial de los sistemas sanitarios de todos los países. Afrontar un nuevo virus con su letalidad ha supuesto un gran reto para la sociedad en todos sus niveles poniendo en evidencia carencias que deberían haber sido conocidas y mejoradas previamente. Tras el desconcierto inicial a nivel mundial y la puesta en marcha de medidas encaminadas a reducir su difusión, así como a proteger a la población, especialmente

la más expuesta por edad y comorbilidades, de forma progresiva y pese a las olas sucesivas que durante un año se han ido produciendo, se ha conseguido reducir la incidencia de contagios en gran parte del mundo. Sin embargo, de nuevo las sociedades más desprotegidas y con alta incidencia de pobreza han sido sobre las que se ha cebado y sigue haciéndolo de forma especial el virus.

Sin embargo, ha habido un punto positivo que ha sido el conseguir aunar esfuerzos para obtener medidas de protección que controlaran la pandemia y, sobre todo, esfuerzos conjuntos por parte de la ciencia, tanto de investigación básica como clínica, para poder obtener vacunas que ayudaran a proteger a la población frente al virus. Actualmente vivimos una realidad con la esperanza que nos ha proporcionado el poder vacunar de forma mayoritaria a las personas empezando por las más frágiles y extendiéndose de forma progresiva a los diferentes colectivos y a la sociedad en general.

Durante esta pandemia, uno de los aspectos que más han sido evaluados es la forma de cómo afrontar el manejo de los pacientes con enfermedades crónicas con diferentes comorbilidades asociadas, así como el de pacientes que, teniendo una edad media por debajo de las especificadas en los grupos de riesgo, presentaban enfermedades inmunomediadas con tratamientos que modulaban a la baja la respuesta inmune. En este contexto se incluye la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa, proceso en los que, desde un punto de vista fisiopatológico, la interacción entre ambiente, genes, microbiota y sistema inmune (inmunidad innata y adquirida) es clave para determinar la aparición de diferentes tipos de lesiones.

Los pacientes con EII son un grupo especialmente sensible ya que muchos de ellos están recibiendo tratamiento inmunosupresor que puede asociarse a un mayor riesgo de infecciones, tanto bacterianas como víricas. Por otra parte, al ser una enfermedad crónica, de por vida, con frecuencia los pacientes tienen edad avanzada y presentan comorbilidades asociadas que aumentan de forma significativa el riesgo de poder presentar un curso más grave de la infección por el SARS-CoV-2. En este sentido se ha podido constatar en nuestra revisión que la edad avanzada junto con un mayor número de comorbilidades, sobre todo relacionadas con el riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, etc), son uno de los

principales factores de riesgo que podían dar lugar a una evolución grave del COVID-19 similar al descrito en la población general. Así el registro SECURE-IBD identifica que tener ≥ 2 comorbilidades se asocian a un riesgo tres veces mayor para requerir admisión en la UCI, ventilación mecánica o muerte.

Sin embargo, los datos obtenidos de nuestra revisión confirman que los pacientes con EII no presentan como grupo, un mayor riesgo para el desarrollo de la infección por el SARS-CoV-2 que la población general. Hay diferentes posibles explicaciones para justificar la menor o similar prevalencia de la infección en la EII. La expresión y papel del receptor del enzima conversor de la angiotensina (ACE2) tanto en su forma libre como asociada a receptores celulares es una de las más importante. De ellas, la isoforma transmembrana, que es la forma de presentación mayor del ACE2, facilitaría el anclaje del SARS-CoV-2 permitiendo su penetración en las células, mientras que la forma soluble circula libre en pequeñas cantidades y compite por el receptor de membrana de ACE2 con el coronavirus. Los pacientes con EII y, sobre todo, con EC, poseen una sobreexpresión de este enzima a nivel intestinal especialmente de su forma libre, que está regulada al alta en sangre periférica contribuyendo a limitar la infección del coronavirus en este tipo de pacientes. A ello hay que unir el papel que los diferentes tratamientos utilizados en la EII, especialmente los anti-TNF, pueden ejercer sobre la tormenta de citocinas que el virus desencadena a nivel pulmonar y sistémico (disfunción de células endoteliales y coagulación intravascular diseminada), limitando la respuesta inflamatoria y sus consecuencias clínicas.

En relación con lo expuesto con anterioridad hay un dato a señalar y es que la sintomatología que presentan los pacientes con EII no suele ser diferente a la del resto de pacientes no afectados de patología intestinal, primando sobre todo los síntomas leves como son la tos, la fiebre y la diarrea.

Un aspecto de relevancia clínica era el valorar la influencia que el COVID-19 tendría sobre el curso evolutivo de la EII. En este sentido con los datos obtenidos de los diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas y del registro SECURE-IBD se infiere que el COVID-19 no modifica el curso de la EII definido por el número de brotes y su gravedad, de manera que la mayoría de los pacientes se mantienen en remisión. A su vez, aquellos individuos que se encontraban en

un brote de enfermedad han seguido la evolución estándar de cualquier paciente sin sintomatología de COVID-19, por lo que no habría diferencia alguna entre las dos cohortes analizadas.

Todos estos aspectos, por otra parte, han aumentado de forma considerable la incertidumbre sobre los tratamientos más adecuados en la era COVID-19 para los pacientes con EII centrados en consideraciones sobre la seguridad tanto por parte de los médicos como de los pacientes. El registro internacional SECURE-IBD es un registro internacional que se activó en marzo del 2020 para notificar los casos de COVID-19 en pacientes con EII, teniendo como objetivo no sólo caracterizar el curso clínico de los pacientes e identificar factores asociados con su gravedad, sino analizar el potencial impacto de los tratamientos de la EII sobre el mismo.

Al analizar el impacto que las diferentes opciones de tratamiento utilizadas en los pacientes con EII pueden tener sobre el curso evolutivo del COVID-19 en el análisis de regresión logística realizado en el contexto del SECURE-IBD, se confirma la asociación entre cualquier terapia con mesalazina / sulfasalazina, los corticoides, la monoterapia con tiopurinas o en combinación con anti-TNF, frente a la monoterapia con anti-TNF o ustekinmab / vedolizumab, con un mayor riesgo de COVID-19 grave.

Se ha establecido en práctica clínica la asociación entre el tratamiento con tiopurinas, en monoterapia o asociada a anti-TNF, e infecciones virales. Las tiopurinas inhiben la activación de los linfocitos-T que participan de forma crítica en la respuesta antiviral del huésped, lo que unido a la linfopenia que generalmente inducen estos fármacos se asociaría con la posibilidad de cursos evolutivos más graves del COVID-19. A pesar de estos datos y considerando que la suspensión de las tiopurinas en pacientes con EII en remisión sostenida se asocia a un elevado riesgo de recidiva, en los pacientes en remisión de su EII no debería recomendarse. De entrada, habrá que individualizar caso a caso y, posiblemente, en el contexto de COVID-19 grave deberían suspenderse. No parece aconsejable iniciar tratamiento con las tiopurinas en pacientes positivos para SARS-CoV-2, con o sin sintomatología clínica. Por el contrario, en la terapia de combinación con anti-TNF, la suspensión de las tiopurinas, no se asocia a mayor riesgo de recidiva de la EII por el efecto modulador de la enfermedad del anti-TNF, mientras que la

asociación incrementa el riesgo de infecciones graves y de curso grave de COVID-19, por lo que se aconseja su retirada.

Uno de los aspectos positivos observados en nuestra revisión es que los tratamientos basados en la terapia con anti-TNF parecen ser seguros en el contexto del COVID-19, sugiriéndose que la monoterapia con biológicos es preferible en estos momentos como opción de primera línea en el tratamiento de botes moderados-graves de EII en el contexto de la pandemia y aplicable a todos los pacientes positivos para SARS-CoV-2.

Por otra parte, una de las conclusiones obtenidas de la presente revisión es que se confirma el perfil de seguridad ya conocido tanto de los inhibidores de la IL12/23 (ustekinumab), como de los inhibidores de la $\alpha 4\beta 7$ integrina (vedolizumab) en el tratamiento de los pacientes con EC y CU en el contexto de COVID-19, lo que abre un abanico de posibilidades sumamente interesante para controlar la actividad de la EII.

La introducción en el arsenal terapéutico de las pequeñas moléculas orales, que actúan inhibiendo la vía de las JAK-kinasas, ha supuesto una nueva forma de aproximarnos al manejo de los pacientes con EII. En este sentido, uno de estos fármacos, el tofacitinib, de eficacia probada en inducción y mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU, por los datos disponibles del registro SECURE-IBD, no se asocia a un peor curso evolutivo del COVID-19 comparado con el resto de opciones terapéuticas analizadas. A pesar de que uno de los potenciales efectos secundarios de tofacitinib es el riesgo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo, el análisis de Agrawall M et al⁶⁴, no mostró ninguna trombosis en el grupo de pacientes con EII y COVID-19 tratados con tofacitinib frente al 0,7% observado con el resto de tratamientos. Aun así, por el reducido tamaño muestral hay que ser cauto a la hora de valorar el uso de este fármaco en los pacientes con COVID-19, ya que la infección causada por el SARS-CoV-2 aumenta mucho el riesgo de embolismos por sepsis.

LAGUNAS DE CONOCIMIENTO

A pesar de la proliferación de artículos originales y revisiones de los últimos 6 meses en relación con la EII y el COVID-19, siguen habiendo lagunas de conocimiento que deben de tenerse en consideración. Así, las descripciones sobre el impacto que los diferentes

tratamientos de la EII tienen sobre la infección por SARS-CoV-2 obtenidos fundamentalmente del registro SECURE-IBD, requieren su validación en cohortes poblacionales mayores. Por otra parte, se necesitan estudios que analicen el impacto que el COVID-19 puede tener sobre la historia natural de la EII, así como en la posible aparición de nuevos casos tanto de CU como EC o incluso de otras enfermedades inmunomediadas.

Otro punto importante es conocer el grado de inmunidad y seroprotección a largo plazo del SARS-CoV-2 y de qué forma estos aspectos pueden verse afectados por el proceso inflamatorio de la EII, así como por los tratamientos utilizados en su control. Uno de los aspectos a analizar en un futuro, que ya es presente, es la efectividad y seguridad de las vacunas en los pacientes con EII y de qué manera pueden verse afectadas por el tipo y grado de inmunosupresión ya que los pacientes con EII y otras enfermedades inmunomediadas han sido excluidos de los ensayos clínicos con vacunas.

6. CONCLUSIONES

- Tras analizar de forma minuciosa los casos reportados de COVID-19 sobre la población afecta de EII, podemos concluir con que no hay diferencia en la prevalencia de la enfermedad en comparación con la población general.
- La infección por SARS-CoV-2 no modifica el curso evolutivo de la EII definido por el número de brotes o su gravedad.
- La EII no cambia el curso evolutivo de la infección por SARS-CoV-2 definido por mortalidad, ingresos hospitalarios o ingresos en UCI.
- Las diferentes opciones de tratamiento farmacológico disponibles para el manejo de la EII no se asocian con un mayor riesgo de adquisición de la infección por SARS-CoV-2.
- En los pacientes con EII positivos para SARS-CoV-2 asintomáticos se pueden mantener los tratamientos que lleven para su EII.
- Se recomienda la suspensión del tratamiento médico de la EII en los pacientes con COVID-19 y síntomas respiratorios o signos de neumonía, durante la fase de infección

aguda aunque debe de valorarse de forma individualizada dependiendo de la gravedad y actividad de la EII.

- La terapia con corticoides se asocia con un curso evolutivo más grave de COVID-19.
- El tratamiento con tiopurinas en monoterapia se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave comparado con la monoterapia con anti-TNF
- Está perfectamente establecida la seguridad del tratamiento con anti-TNF en monoterapia en los pacientes con EII en el contexto de COVID-19 sugiriéndose su uso como tratamiento de primera línea en este escenario.
- El tratamiento de combinación con diferentes fármacos, especialmente corticoides+tiopurinas o tiopurinas+anti-TNF, podría asociarse con mayor riesgo de adquisición de la infección y con un curso evolutivo más complicado
- Las evidencias disponibles sugieren que Ustekinumab y vedolizumab son una opción de tratamiento segura en los pacientes con EII y COVID-19.
- Se desaconseja la cirugía en los pacientes con EII y COVID-19 durante la fase de infección aguda salvo en los pacientes con fracaso al tratamiento médico siendo aquella la única opción de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 López A. Criterios diagnósticos de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Hinojosa J, coordinador. Conductas de actuación en enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7. Madrid: Ergon; 2019. 1-12.
- 2 Ricart E. Colitis Ulcerosa. G&H. 2020; 43(10):459-471
- 3 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2009;104(2):465-483.
- 4 Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1989;24(170):2-6

- 5 JP Gisbert, M Chaparro. Tratamiento biológico anti-TNF y biosimilares. Coordinadores: J.E. Hinojosa del Val; P. Nos Mateu. Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal. Madrid: Ergon; 2019. P. 63-80.
- 6 López A. Tratamiento farmacológico: aminosalicilatos, corticoides y probióticos. En: Hinojosa J, coordinador. Conductas de actuación en enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7. Madrid: Ergon; 2019. 39-50.
- 7 López A. Inmunomoduladores clásicos. En: Hinojosa J, coordinador. Conductas de actuación en enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7. Madrid: Ergon; 2019. 51-62.
- 8 M Iborra, Mañosa M. Nuevos tratamientos biológicos. Nuevas moléculas pequeñas: tofacitinib. Coordinadores: J.E. Hinojosa del Val; P. Nos Mateu. Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal. Madrid: Ergon; 2019. P.81-91.
- 9 Guangxiang G. Special Issue on New coronavirus (2019-nCoV-2) and the outbreak of the respiratory illness (COVID-19). En: SHOU-JIANG (SJ) GAO. Journal of medical virology. Wiley; 2019. P.1864-1874.
- 10 Zhou P, Yang XL, Wang XG. Descubrimiento de un nuevo coronavirus asociado con el reciente brote de neumonía en humanos y su posible origen en murciélagos [internet]. *BioRxiv*. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- 11 Wu F, Zhao S, Yu B. Un nuevo coronavirus asociado con enfermedades respiratorias humanas en China. *Naturaleza*. 2020; **579** (7798): 265 - 269.
- 12 Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: una descripción general de su replicación y patogenia. *Coronavirus: Springer*. 2015; **1282**:1 - 23.
- 13 Song Z, Xu Y, Bao L. Desde el SARS hasta el MERS, poniendo los coronavirus en el centro de atención. *Virus*. 2019; **11**: 1 - 59.
- 14 Zhou P, Yang XL, Wang XG y col. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos. *Naturaleza*. 2020; **579**: 270 - 273.
- 15 Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. El origen proximal del SARS - CoV - 2. *Nature Med* . 2020; **26**: 1 - 3.

- 16 Xu Z, Shi L, Wang Y. Hallazgos patológicos de COVID - 19 asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lancet Respir Med* . 2020; **8**: 420 - 422.
- 17 Hallgren R, Samuelsson T, Laurent TC, Modig J. Acumulación de hialuronano (ácido hialurónico) en el pulmón en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, *Am Rev Respir Dis*. 1989; **139** (3): 682 - 687.
- 18 Giesbrecht GG. El sistema respiratorio en un ambiente frío. *Aviat Space Environ Med*. 1995; **66** (9): 890 - 902.
- 19 Woelfel R, Corman VM, Guggemos W. Presentación clínica y evaluación virológica de casos hospitalizados de enfermedad por coronavirus 2019 en un grupo de transmisión asociada a viajes [internet]. *medRxiv*. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.200305>
- 20 Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Xi J. Características clínicas de 5732 pacientes con infección por nCoV 2019 [internet]. *Lancet*. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3539664>
- 21 Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *Características, evaluación y tratamiento del coronavirus (COVID - 19)*. Treasure Island, FL: StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020
- 22 Hui DS IAE, Madani T, Ntoumi F, Koch R, Dar O. La continua amenaza epidémica de 2019 - nCoV de nuevos coronavirus para la salud mundial: el último brote de nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; **91**: 264 - 266.
- 23 Li J - PO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. *Enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19): la importancia de reconocer una posible manifestación ocular temprana y usar gafas protectoras*. Londres, Reino Unido: BMJ Publishing Group Ltd; 2020.
- 24 (OMS) OMS. Preguntas y respuestas sobre coronavirus (COVID19) [internet]. MedRxiv. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/qa-detail/qa-coronaviruses#:~:text=symptoms>.

- 25 Veces TNY ¿Qué es 'Covid Toe'? Quizás sea un signo extraño de infección por coronavirus. [internet]. Pubmed. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/05/01/health/coronavirus-covid-toe.html>.
- 26 Cirugía Taaoo - Han. La herramienta de notificación de anosmia COVID - 19 está abierta a todos los médicos. [internet]. Pubmed. 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources> .
- 27 Corman VM, Landt O, Kaiser M. Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019 - nCoV) mediante RT - PCR en tiempo real. *Euro Surveill.* 2020; **25** (3): 2000045.
- 28 Leung WK, To KF - f, Chan PK. Compromiso entérico de la infección por coronavirus asociada al síndrome respiratorio agudo grave. *Gastroenterología.* 2003; **125** (4): 1011 - 1017.
- 29 Para KK, Tsang OT, Chik - Yan Yip C. Detección constante del nuevo coronavirus de 2019 en la saliva. [internet]. *Clin Infect Dis.* 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
- 30 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist C. Primer caso del nuevo coronavirus de 2019 en los Estados Unidos [internet]. *N Engl J Med.* 2020. [Consultado 13 Dic 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- 31 Montaña Ramírez LM, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Rev Fac Med UNAM* . 2020;63(4):30-34.
- 32 Hinojosa, J. (2020). Enfermedad inflamatoria intestinal y COVID-19 [Webinar]. Unidad acreditada de EII del hospital de Manises.
- 33 Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 916–923.
- 34 Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: a systematic review and meta-analysis, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2020)

- 35 Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P., Lung K.C., Tso E., Liu R. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV- 2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Apr 3
- 36 Ding S., Liang T.J. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission: A COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*. 2020 Apr 27
- 37 Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833
- 38 Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11
- 39 Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T.H., Ng O.T., Wong M.S.Y. Air surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020; 323: 1610–1612.
- 40 Haberman R., Axelrad J., Chen A., Castillo R., Yan D., Izmirly P. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases. Case series from New York. *N Engl J Med*. 2020; 383:85–88.
- 41 Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034.
- 42 Jena A, Singh AK, Kumar-M P, Sharma V, Sebastian S. Systematic review on failure to adhere to IBD therapies during the COVID-19 pandemic: Correct information is crucial. *Dig Liver Dis*. 2020 Nov;52(11):1254-1256.
- 43 Macaluso FS, Orlando A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical data. *Dig Liver Dis*. 2020 Nov;52(11):1222-1227.
- 44 Tassone D, Thompson A, Connell W, Lee T, Ungaro R, An P, et al. Immunosuppression as a risk factor for COVID-19: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2021 Feb;51(2):199-205.

- 45 Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667-678.
- 46 Singh AK, Jena A, Kumar-M P, Sharma V, Sebastian S. Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2021 Mar;9(2):159-176.
- 47 D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Systematic Review on Inflammatory Bowel Disease Patients With Coronavirus Disease 2019: It Is Time to Take Stock. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2689-2700.
- 48 Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct
- 49 Singh AK, Jena A, Kumar-M P, Jha DK, Sharma V. Clinical presentation of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Intest Res*. 2021 Jan 18.
- 50 Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020 May 21;26(19):2323-2332.
- 51 Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 22
- 52 Hayashi Y, Wagatsuma K, Nojima M, Yamakawa T, Ichimiya T, Yokoyama Y, et al. The characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2021 May;56(5):409-420.
- 53 Mao R., Chen M.H. Networked clinical study collaboration on inflammatory bowel disease in China. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:1266.
- 54 Derikx LAAP, Lantinga MA, de Jong DJ, et al. Clinical outcomes of Covid-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *J Crohns Colitis* 2020 Oct 20.

- 55 Attauabi M, Poulsen A, Theede K, et al. Prevalence and outcomes of COVID-19 among patients with inflammatory bowel disease – a Danish prospective populationbased cohort study. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 9.
- 56 Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26:1200–1204.
- 57 Taxonera C., Sagastagoitia I., Alba C., Mañas N., Olivares D., Rey E. 2019 novel coronavirus disease (COVID- 19) in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52: 276 – 283.
- 58 Ivan Guerra, Alicia Algaba, Laura Jiménez, M^a Mar Aller, Daniel Garza, Daniel Bonillo, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Evolution of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Study in Madrid, Spain, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 27, Issue 1, Enero 2021; 25–33.
- 59 Rodríguez-Lago I, Ramírez de la Piscina P, Elorza A, Merino O, Ortiz de Zárate J, Cabriada JL. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque Country (Spain), *Gastroenterology* (2020)
- 60 Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):481-491.
- 61 Gajendran M, Perisetti A, Aziz M, Raghavapuram S, Bansal P, Tharian B, et al. Inflammatory bowel disease amid the COVID-19 pandemic: impact, management strategies, and lessons learned. *Ann Gastroenterol*. 2020 Nov-Dec;33(6):591-602
- 62 Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. 2021 Apr;70(4):725-732.
63. Pfizer. XELJANZ (Tofacitinib): Increased Risk of Pulmonary Embolism and Mortality in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving 10 mg Twice Daily in a Clinical Trial 2019.

64. Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X, Modesto I, Woolcott J, Ungaro RC, et al. Characteristics and Outcomes of IBD Patients with COVID-19 on Tofacitinib Therapy in the SECURE-IBD Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Dec; 16(4):274-303.
- 65 Singh S, Khan A, ChowdhryM, Bilal M, Kochhar GS, Clarke K. Risk of severe coronavirus disease 2019 in patients with inflammatory bowel disease in the United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology* 2020; 159:1575–1578.
- 66 Din S, Kent A, Pollok RC, Meade S, Kennedy NA, Arnott I, et al. Adaptations to the British Society of Gastroenterology guidelines on the management of acute severe UC in the context of the COVID-19 pandemic: a RAND appropriateness panel. 2020 Oct;69(10):1769-1777.

RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EL COVID-19. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autor: **Francisco José Pérez Martín**. *Facultad de Medicina y Ciencias de la salud. Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"*

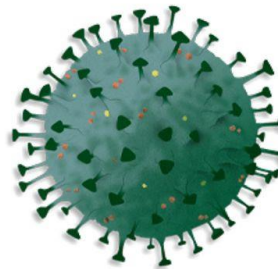
Director: **Dr. Joaquín Hinojosa del Val**, MD, PhD. *Unidad Acreditada EII. Hospital de Manises.*

Co-directora: **Natalia García Gimeno**. *Servicio de Digestivo Hospital de Manises.*

INTRODUCCIÓN

El coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se ha convertido en un tema transcendental desde su aparición en Wuhan en Diciembre de 2019. Su influencia en los pacientes inmunosuprimidos, como es el caso de los que sufren enfermedad inflamatoria intestinal, es algo que causa mucha incertidumbre debido a la escasa información que se tiene hasta el momento.

La prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EII es similar a la de la población general, con un curso evolutivo menos agresivo incluso en el subgrupo de pacientes con tratamiento inmunomodulador. En este caso la revisión de diferentes publicaciones producidas durante el año 2020 y primer trimestre del 2021 permitirá verificar esta hipótesis.



HIPÓTESIS

La prevalencia de infección por SARS CoV-2 en los pacientes con EII es similar a la de la población general con un curso evolutivo menos agresivo incluso en el subgrupo de pacientes con tratamiento inmunomodulador. En este caso la revisión de diferentes publicaciones producidas durante el año 2020 y primer trimestre del 2021 permitirá verificar esta hipótesis.

OBJETIVOS

Analizar la frecuencia del COVID-19 en personas que padecen una EII.

Objetivos secundarios:

- Analizar el efecto de la infección por SARS-CoV-2 sobre el curso evolutivo de la EII (número de brotes y gravedad de los mismos).
- Estudiar el efecto que la EII tiene sobre la infección por SARS-CoV-2.
- Analizar la influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico disponibles para la EII sobre el riesgo de desarrollo de la infección por SARS-CoV-2.
- Analizar la influencia de las diferentes opciones de tratamiento médico disponibles para la EII sobre el curso evolutivo de la infección por SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo observacional basado en estudios actuales llevados a cabo en diferentes hospitales nacionales e internacionales, centrándonos sobre todo en la base de datos internacional SECURE-IBD, por ser la más amplia y actual a día de hoy.

CONCLUSIONES

- No hay diferencia en la prevalencia de la enfermedad en comparación con la población general.
- La infección por SARS-CoV-2 no modifica el curso evolutivo de la EII y la EII no cambia el curso evolutivo de la infección por SARS-CoV-2 definido por mortalidad, ingresos hospitalarios o ingresos en UCI.
- Las diferentes opciones de tratamiento farmacológico disponibles para el manejo de la EII no se asocian con un mayor riesgo de adquisición de la infección por SARS-CoV-2.
- Se recomienda la suspensión del tratamiento médico de la EII en los pacientes con COVID-19 y síntomas respiratorios o signos de neumonía, durante la fase de infección aguda aunque debe valorarse de forma individualizada dependiendo de la gravedad y actividad de la EII.

RESULTADOS

- La incidencia de COVID-19 en pacientes con EII es similar a la de la población general.
- Los principales factores de riesgo en pacientes con EII son la edad alta, el número de comorbilidades elevado, y el uso de corticosteroides sistémicos.
- La gravedad del COVID-19 en pacientes con EII no tiende a ser mayor que en la población general, por el hecho de su patología intestinal.
- El COVID-19 no produce más brotes en los pacientes afectados de EII.
- Está perfectamente establecida la seguridad del tratamiento con anti-TNF en monoterapia en los pacientes con EII en el contexto de COVID-19 sugiriéndose su uso como tratamiento de primera línea en este escenario.
- La terapia con Antagonistas del TNF no está asociada con un desarrollo severo de COVID-19.
- La terapia con corticoides se asocia con un curso evolutivo más grave de COVID-19.
- El tratamiento con tiopurinas en monoterapia se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave comparado con la monoterapia con anti-TNF.
- El tratamiento de combinación con diferentes fármacos, especialmente corticoides+tiopurinas o tiopurinas+anti-TNF, podría asociarse con mayor riesgo de adquisición de la infección y con un curso evolutivo más complicado.
- Las evidencias disponibles sugieren que Ustekinumab y vedolizumab son una opción de tratamiento segura en los pacientes con EII y COVID-19.
- Se desaconseja la cirugía en los pacientes con EII y COVID-19 durante la fase de infección aguda salvo en los pacientes con fracaso al tratamiento médico siendo aquella la única opción de tratamiento.

